ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

М. А. Каменская
А. А. Каменский

Основы нейробиологии



ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

М. А. Каменская, А. А. Каменский

Основы нейробиологии

Допущено Министерством образования и науки Российской Федерации в качестве учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению подготовки 510600 Биология и биологические специальности



МОСКВА · 2014

К 577.22(075.8)
К 28.673я73
К18

Каменская, М. А.

18 Основы нейробиологии : учебник для вузов / М. А. Каменская, А. А. Каменский. — М. : Дрофа, 2014. — 365, [3] с. : ил.

ISBN 978-5-358-12071-6

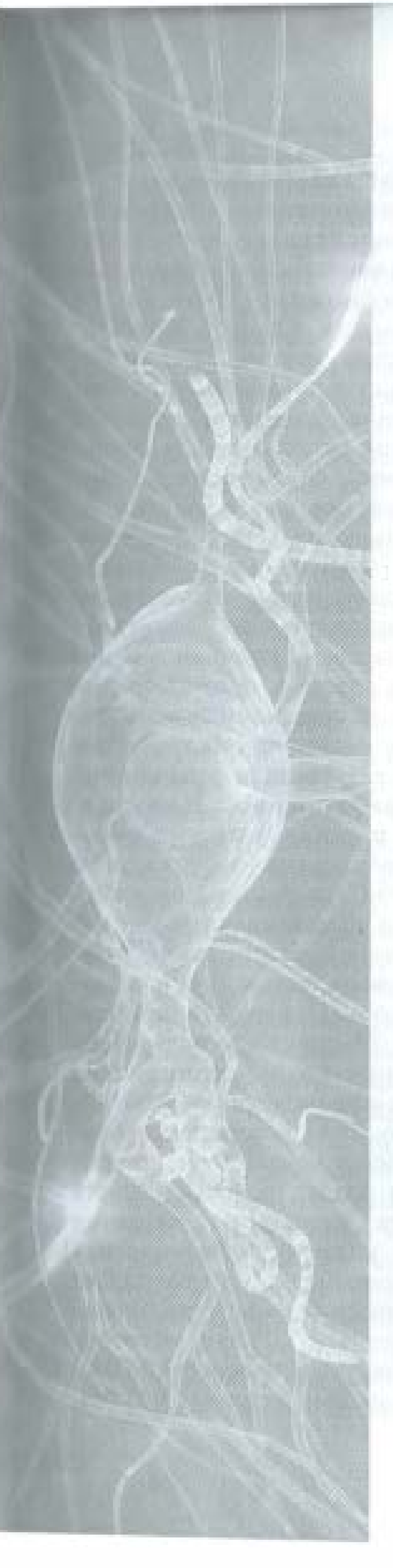
Один из первых отечественных учебников по нейробиологии. В нем в доступной форме изложены современные представления о строении и принципах функционирования нейрона и нервных систем разной степени сложности.

Учебник создан в полном соответствии требованиям ВАК по специальности «нейробиология».

Помимо специалистов-биологов книга может быть полезна для всех, кто интересуется проблемами нейробиологии.

УДК 577.22(075.8)
ББК 28.673я73

978-5-358-12071-6



Список сокращений

АцХ — ацетилхолин
ВИП — возбуждающий вазоинтестинальный полипептид
ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал
ДВД — долговременная депрессия
ДВП — долговременная потенциация
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЛГ-РГ — лютропин (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона)
МПКП — миниатюрный потенциал концевой пластинки
М-рецепторы — холинорецепторы мускаринового типа
Н-рецепторы — холинорецепторы никотинового типа
НА — норадреналин
НПY — нейропептид Y
НТ — нейротензин
ПД — потенциал действия
ПКП — потенциал концевой пластинки
ПостСП — постсинаптический потенциал
ТПСП — тормозный постсинаптический потенциал
ХЦК — холецистокинин
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЭК — эндоканнабиноиды
AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
AMPAR — глутаматные рецепторы AMPA-типа (чувствительные к α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте)
CaMK — Ca/кальмодулин-зависимая протеинкиназа CGRP (calcitonin-gene-related peptide) — пептид, кодируемый геном кальцитонина
DSI (depolarization-induced suppression of inhibition) — депрессия торможения, вызванная деполяризацией
K_{ir}-каналы — каналы аномального выпрямления с входящим K^+-током mGluR — метаботропный глутаматный рецептор
NMDA — N-метил-D-аспартат
NMDAR — глутаматные рецепторы NMDA-типа (чувствительные к N-метил-D-аспартату)
NO — монооксид азота
NOS — синтаза монооксида азота
PKA — протеинкиназа А
PKC — протеинкиназа С

Введение

Нейробиология приобрела статус самостоятельной биологической дисциплины в середине XX в. Знаковым событием стало создание в Медицинской школе Гарвардского университета первой кафедры нейробиологии (1964 г.). Ее основатель и руководитель Стефен Куффлер (автор классических исследований нервной системы) определил в качестве предмета нейробиологии функционирование и развитие нервной системы. Нейробиология использует для исследований методы анатомии, физиологии, биохимии, молекулярной биологии, фармакологии.

С тех пор нейробиология может считаться одной из интенсивно развивающихся областей науки. Этому способствуют новые возможности регистрации и системного анализа биологических процессов, в том числе на клеточном и молекулярном уровнях, а также в прижизненных условиях с помощью визуализационных методов.

«Нейробиология» — квалификационная дисциплина в составе «Номенклатуры специальностей научных работников». Непосредственным стимулом к изданию учебного пособия по основам нейробиологии послужило то обстоятельство, что с 2010 г. в России присуждаются ученые степени и присваиваются ученые звания по соответствующей дисциплине. В обновленной версии «Номенклатуры специальностей научных работников» (Приказ Минобрнауки РФ от 25.02.2009 № 59) специальность «Нейробиология» (биологические и медицинские науки) введена в раздел «Физиология» (03.03.00), вероятно, с учетом того, что в историческом ракурсе нейробиология берет начало от нейрофизиологии. Всего в этот раздел включены шесть специальностей (далее приведены названия специальностей с их кодами): «Физиология» (03.03.01) — название специальности совпадает с общим названием раздела; «Антропология» (03.03.02); «Иммунология» (03.03.03); «Клеточная биология, цитология, гистология» (03.03.04); «Биология развития, эмбриология» (03.03.05);

«Нейробиология» (03.03.06). Для справки: раздел «Физиология» (03.03.00) входит в группу «Биологические науки» (03.00.00) наряду с еще двумя разделами: «Физико-химическая биология» (03.01.00) и «Общая биология» (03.02.00).

Утвержденный паспорт специальности (см. сайт Минобрнауки) открывается следующей «Формулой специальности»: «Нейробиология — научная специальность, охватывающая квалификационные работы, целью которых является изучение устройства, функционирования, развития нервной системы в нормальном и патологическом состояниях. Применяются разнообразные методы исследования, от физико-химических до анализа поведения организмов. Решение проблем данной специальности имеет как фундаментальное, так и прикладное значение». Затем перечислены области исследования — 11 пунктов, начиная от структурных и функциональных характеристик нейронов и заканчивая биологическими механизмами поведения животных и человека.

Нейробиология — интегративная наука. Междисциплинарный характер нейробиологии очевиден уже из определения ее предмета, которое дал С. Куффлер (см. выше).

При рассмотрении «Номенклатуры специальностей научных работников» (см. сайт Минобрнауки) нетрудно заметить, что по конкретным областям исследования «Нейробиология» пересекается со многими другими специальностями. Перечислим их. В группе «Биологические науки» (03.00.00): физиология; биофизика; молекулярная биология; биохимия; математическая биология, информатика; иммунология; клеточная биология, цитология, гистология; биология развития, эмбриология. В группе «Медицинские науки» (14.00.00) — нервные болезни; геронтология и гериатрия; анатомия человека; патологическая физиология; фармакология; клиническая фармакология; психофизиология. Так же как разнообразие методов, отмеченное в «Формуле специальности», эти пересечения указывают на интегративный характер нейробиологии.

В состав нейробиологии входят такие направления, как нейрофизиология, нейрохимия, молекулярная нейробиология, нейрогенетика, нейробиология развития, нейробиология систем, нейроиммунология, нейроэндокринология, нейропсихофармакология, когнитивная нейробиология, психонейробиология (поведение человека и животных и нейральные субстраты психической деятельности), теоретическая и компьютерная нейробиология (моделирование нейральных процессов). Очевидно, это не полный список биомедицинских дисциплин, изучающих нервную систему с разных позиций.

В 1960-е гг. были практически равнозначными термины *«нейробиология»* и *«нейронаука»*. Спустя полвека граница между этими двумя понятиями остается размытой, они нередко употребляются как

взаимозаменяемые. Однако, строго говоря, нейробиологию пора рассматривать только в качестве *составной части семейства нейронаук*, которое продолжает расширяться.

Вместе с нейробиологией (и обозначенной выше целой группой нейробиомедицинских, или же нейромедико-биологических, дисциплин — кому как больше нравится!) в это семейство входит *нейроинформатика* — целая область информационных наук и вычислительных технологий. Она занимается разработкой программных средств и технических систем на основе *аналогий* с организацией мозга, а если выразиться более точно — на основе *идей*, порожденных изучением принципов деятельности биологических нейросистем. (Пример: исследование природных нейронных сетей — область нейробиологии; разработка искусственных нейронных сетей — область нейроинформатики.) Отметим некоторых других представителей семейства нейронаук, которые располагаются на шкале нейродисциплин ближе к информатике, психологии, социологии. Это *социальная нейронаука*: формирование теорий социальных процессов и социального поведения на основе биологических концепций и методов; *нейроэкономика*: изучение механизмов принятия решений на разных уровнях сложности — генном, структурно-анатомическом, функциональном, организменном, социальном; *нейролингвистика* (языковые функции, экспрессия устной речи, восприятие устной и письменной речи и т. д.); *нейроинжиниринг*: одна из ярких задач этого направления — создание интерфейса «мозг—компьютер—мозг».

Естественно ожидать, что в университетах России будет происходить дальнейшее развитие программ учебных курсов по нейробиологии для бакалавриата и магистратуры, а также последипломной подготовки по этой специальности. При разработке программ необходимо иметь в виду многоаспектный, междисциплинарный характер нейробиологии. Нужны специальные курсы по всем направлениям нейробиологии (начиная от молекулярно-клеточной нейробиологии и заканчивая когнитивной нейробиологией и нейробиологией поведения), а кроме того, тщательно отобранные курсы лекций и семинары по другим направлениям биомедицинских наук и нейронаук.

Глава 1

Общая организация нервной системы

1.1. Нервная ткань: нейроны, глия

Работа любой нервной системы, как относительно простой, так и самой сложной, основана на том, что структурно-функциональные элементы нервной системы — нейроны способны воспринимать информацию, обрабатывать и передавать ее на другие клетки организма. Нервная ткань включает в себя не только *нервные клетки* (нейроны), но и вспомогательные *нейроглиальные клетки*, называемые клетками-спутницами, а также *нейросекреторные клетки*. Морфологическая сложность строения мозга, наличие клеток, сильно различающихся по своим размерам и форме, казалось бы, беспорядочное переплетение отростков клеток между собой — все это послужило причиной многолетнего существования теории, гласящей, что нервная система представляет собой синцитий, т. е. единую сеть, в которой невозможно разграничить индивидуальные клетки. И только в 1875 г. Камилло Гольджи разработал метод окрашивания нервной ткани соединениями серебра, который позволяет различать отдельные клетки. Вот тогда-то и стало понятно, что нервная ткань состоит из отдельных клеток, хотя они могут иметь очень большие размеры и сложную форму.

Нейроны. Нейрон — элементарная структурно-функциональная единица нервной ткани. Нейрон способен к генерации, проведению и передаче к другим клеткам нервного импульса — носителя информации в организме. Нейрон состоит из тела и отростков — аксона и дендритов, причем эти отростки дифференцированы по строению и функции (рис. 1.1). Функциональное различие отростков нейронов связано с проведением нервного импульса. Отросток, по которому импульс идет от тела нейрона, всегда один и называется *аксоном*. Длина аксона у различных нейронов может колебаться от микронов до 1,5 м. На всем протяжении аксона его диаметр практически не меняется. У большинства нервных клеток это длинный отросток, называемый также нервным волокном. Исключением являются нейроны чувствительных спинномозговых и черепных ганглиев, у которых аксон короче дендрита. Аксон на конце может ветвиться. В некоторых местах (у миелинизированных аксонов — в перехватах Ранвье) от аксо-

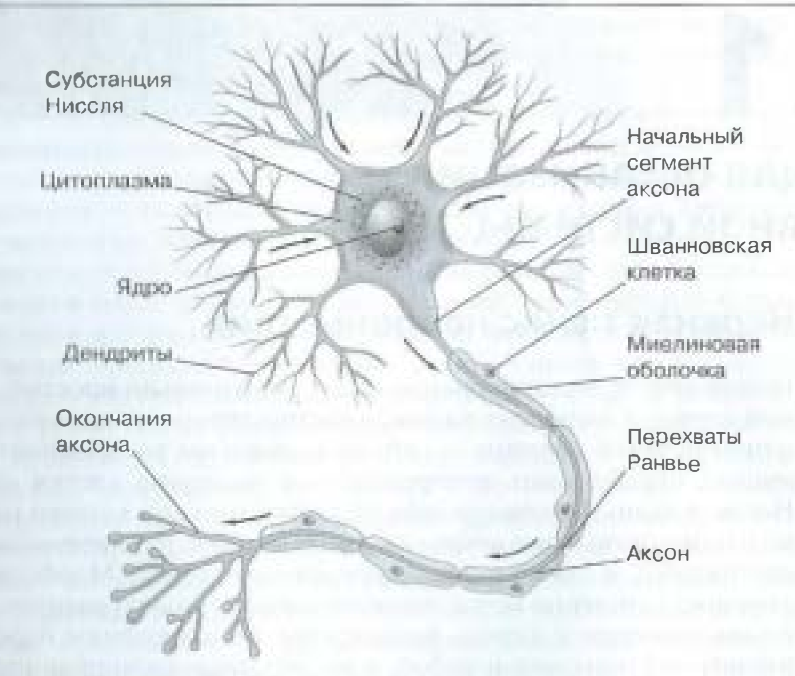


Рис. 1.1. Строение нейрона

ной могут перпендикулярно отходить тонкие ответвления — *коллатерали*.

Длинноаксонные нейроны выходят за пределы того нервного центра, в котором расположено тело нейрона, и их функцией является связь нейрона с эффекторными органами, например мышечными клетками.

Короткоаксонные нейроны ветвятся в пределах нервного центра, осуществляя «местные» связи.

Большинство аксонов имеют особую оболочку из жироподобного вещества — миелина. Миелин вырабатывается одним из видов нейроглиальных клеток — олигодендроцитами.

По наличию или отсутствию миелиновой оболочки все нервные волокна делятся соответственно на *мякотные* (миелинизированные) и *безмякотные* (немиелинизированные). Последние тоже не остаются без защиты, поскольку погружены в тело специализированной нейроглиальной клетки — нейролеммоцита (рис. 1.2).

Миелиновая оболочка имеет белый цвет, что позволяет подразделить вещество нервной системы на серое и белое. Тела нейронов и их короткие отростки образуют серое вещество мозга, а волокна —

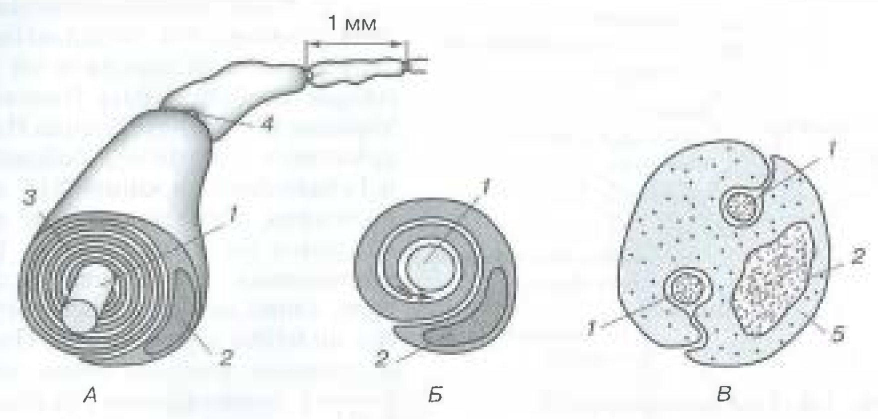


Рис. 1.2. Оболочки нервных волокон: *А — миелиновая; Б — ее образование, стрелка показывает направление процесса наслоения; В — оболочка безмякотного волокна. 1 — аксон; 2 — ядро глиальной клетки; 3 — слои оболочки; 4 — перехват Ранвье; 5 — нервные волокна в теле леммоцита*

белое вещество. Миелиновая оболочка способствует изоляции нервного волокна. Нервный импульс проводится по такому волокну быстрее, чем по лишенному миелина. Миелин покрывает не все волокно: примерно на расстоянии в 1 мм в нем имеются промежутки — перехваты Ранвье, участвующие в быстром проведении нервного импульса.

Отросток нейрона, по которому импульс идет к телу клетки, — *дендрит*. Нейрон может иметь один или несколько дендритов. Дендриты отходят от тела клетки постепенно и ветвятся под острым углом (см. рис. 1.1). Чем выше уровень функциональной организации нервного центра, тем более сложные и дифференцированные дендритные системы у его нейронов.

На дендритах нейронов располагаются многочисленные (иногда десятки тысяч) окончания аксонов других нервных клеток, передающие информацию из других участков нервной системы, от внутренних органов или из окружающей среды. Дендриты отличаются от аксонов еще и тем, что на их поверхности образуются многочисленные микроскопические контакты с соседними нейронами. Эти контакты называются шипиками, и их число на поверхности дендритов одного нейрона может достигать десятков тысяч (рис. 1.3). Шипики очень чувствительны к различным воздействиям. Химические и физические воздействия, любые травмы, инфекционные заболевания — все это сильно действует на состояние шипиков, ухудшая деятельность нервной системы.



Рис. 1.3. Дендритные шипики

В телах нейронов хорошо развита шероховатая эндоплазматическая сеть, образующая в их цитоплазме особые тельца Ниссля, названные так в честь Франца Ниссля, немецкого гистолога, работавшего в Гейдельберге в конце XIX в. По-видимому, синтезированные в соме нейронов белки приходится транспортировать, в том числе и по аксону, длина которого достигает многих десятков сантиметров. Поэтому в нервных клетках очень хорошо развита транспортная система, основой которой являются образования цитоскелета: микротрубочки, актиновые микрофиламенты и нейрофиламенты. Большая часть веществ перемещается запакованной в мембранные пузырьки, образующиеся в аппарате Гольджи. Цистерны аппарата Гольджи в нейронах развиты очень хорошо и именно в нейронах этот органоид был впервые обнаружен.

По числу отростков выделяют *униполярные* нейроны, имеющие один отросток (аксон), *биполярные* нейроны, имеющие один аксон и один дендрит, и *мультиполярные* нейроны, имеющие один аксон и множество дендритов (рис. 1.4).

Еще одна разновидность нейронов — *псевдоуниполярные*. Из сомы таких нейронов выходит отросток, который сразу же раздваивается и одна его часть выполняет функцию аксона, а другая — дендрита. Такие нейроны располагаются в чувствительных ганглиях.

По своему функциональному назначению нейроны подразделяются на три класса.

1. Чувствительные (сенсорные) нейроны воспринимают сигналы, поступающие из внешней и внутренней среды, и передают информацию в центральную нервную систему для анализа и принятия решения.

2. Вставочные нейроны анализируют, обрабатывают поступающую в мозг информацию и формируют ответный сигнал. Эти нейроны составляют большую часть центральной нервной системы (ЦНС).

3. Двигательные (моторные) нейроны, получив результирующий сигнал от нейронных сетей мозга, передают его к исполнительным органам (мышцам, железам).

Скопления отростков нервных клеток, т. е. нервных волокон, в ЦНС называются *трактами* или *путями*. Они осуществляют проводящую функцию в различных отделах головного и спинного мозга и образуют там белое вещество. В периферической нервной системе индивидуальные нервные волокна собираются в пучки, окруженные

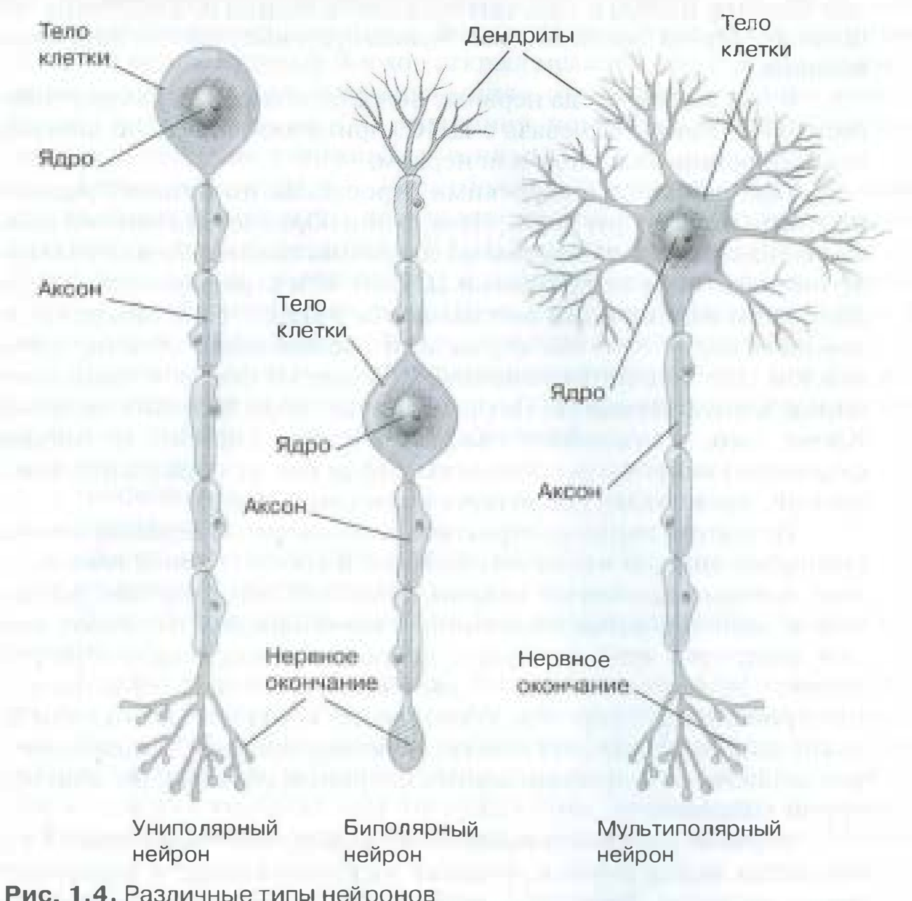


Рис. 1.4. Различные типы нейронов

соединительной тканью, в которой проходят также кровеносные и лимфатические сосуды. Такие пучки представляют собой *нервы* — скопления длинных отростков нейронов, покрытых общей оболочкой.

Если информация по нерву идет от периферических чувствительных образований — рецепторов — в головной или спинной мозг, то такие нервы называются *чувствительными*, *центростремительными* или *афферентными*. Чувствительные нервы — нервы, состоящие из дендритов чувствительных нейронов, передающие возбуждение от органов чувств к ЦНС.

Если информация по нерву идет из ЦНС к исполнительным органам (мышцам или железам), нерв называется *центробежным*, *двигательным* или *эфферентным*. Двигательные нервы — нервы, образованные аксонами двигательных нейронов, проводящие нервные

импульсы от центра к рабочим органам (мышцам или железам). В смешанных нервах проходят как чувствительные, так и двигательные волокна.

В том случае, когда нервные волокна подходят к какому-либо органу, обеспечивая его связь с ЦНС, принято говорить об *иннервации* данного органа волокном или нервом.

Тела нейронов с короткими отростками по-разному расположены относительно друг друга. Иногда они образуют достаточно плотные скопления, которые называются *нервными ганглиями* или *узлами* (если они находятся за пределами ЦНС, т. е. в периферической нервной системе) и *ядрами* (если они находятся в ЦНС). Нейроны могут образовывать *кору* — в этом случае они расположены слоями, причем в каждом слое находятся нейроны, сходные по форме и выполняющие определенную функцию (кора мозжечка, кора больших полушарий). Кроме того, в некоторых участках нервной системы (ретикулярная формация) нейроны расположены диффузно, не образуя плотных скоплений, представляя собой *сетчатую структуру*.

На концах нервных отростков располагаются нервные окончания (концевой аппарат нервного волокна). В соответствии с теми функциями, которые выполняет нейрон, выделяют рецепторные, эффекторные и межнейронные окончания. *Рецепторными* называют окончания дендритов чувствительных нейронов, воспринимающие раздражение; *эффекторными* — окончания аксонов исполнительных (центробежных) нейронов, образующие контакты на мышечном волокне или на железистой клетке; *межнейронными* — окончания аксонов вставочных и чувствительных нейронов, образующие контакты на других нейронах.

Нервная система потому-то и является системой, что ее клетки общаются между собой в процессе жизнедеятельности и работают координированно. Контакты между клетками бывают различными, но нас в данном случае интересуют те из них, через которые клетки могут обмениваться информацией. Такие специализированные контакты между нейронами или между нейроном и клеткой другой ткани носят название *синапсов*. Классифицировать синапсы можно по-разному. Во-первых, по частям клеток, между которыми установился синаптический контакт: аксодендритный, аксосоматический, аксоаксонный. Во-вторых, по способу передачи информации через синапс: электрические, химические. В-третьих, для химических синапсов, по виду химического вещества — переносчика информации от клетки к клетке. Такие вещества называют медиаторами, и их в настоящее время известно около 30. В-четвертых, по характеру влияния — возбуждающему или тормозному, которое оказывает сигнал, передающийся через данный синапс к клетке. Подробнее о принципах функционирования синаптической передачи будет сказано в главе 6.

Глия. Как уже говорилось, наряду с нейронами в состав нервной ткани входят клетки *нейроглии*. Во второй половине XIX в. немецкий биолог и медик Рудольф Вирхов открыл мелкие клетки разнообразной формы, которым дал название «глия» от греческого слова glios — «клей», так как ему не без оснований показалось, что эти клетки, покрывая нейроны, удерживают их на месте.

Глиальных клеток в 5—10 раз больше, чем нейронов, но поскольку глиальные клетки малы, то они занимают лишь немногим более половины объема мозга человека. В ЦНС позвоночных различают 4 вида глиальных клеток: *астроциты*, *олигодендроциты*, *эпендимальные клетки*, *микроглиальные клетки* (рис. 1.5). Причем, в отличие от нейронов, все эти клетки делятся в течение всей жизни организма.

Глиальные клетки — неотъемлемая часть нервной ткани. Без них само существование нервной системы было бы невозможно, поскольку они выполняют ряд важнейших функций:

- опорную;
- трофическую;
- барьерную;
- обеспечения синаптической передачи;
- регенерации нервной ткани.

Подробнее о строении и функциях глиальных клеток будет сказано ниже.

Нейросекреторные клетки. В последние годы было обнаружено, что в состав нервной ткани входят специализированные нейроны, способные к синтезу и секреции нейрогормонов. Внешне нейросекреторные клетки не отличаются от обычных нейронов, но они способны при получении внешних электрических стимулов выделять из окончаний физиологически активные вещества, чаще всего белково-пептид-

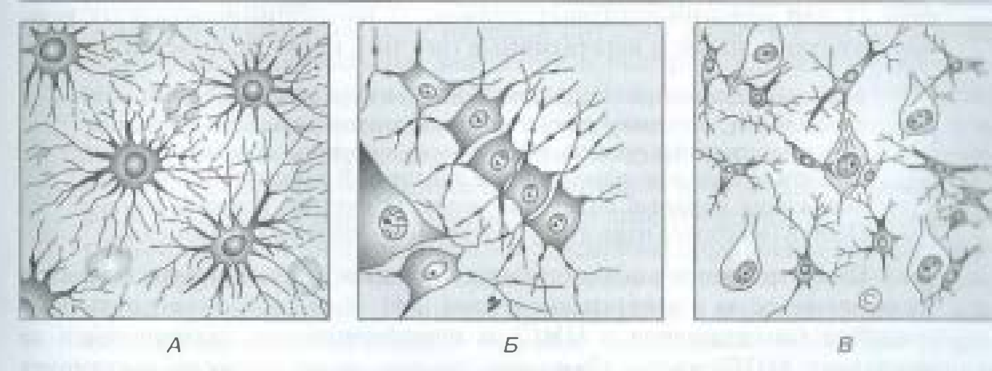


Рис. 1.5. Различные типы клеток нейроглии: *А — астроциты*; *Б — олигодендроциты*; *В — клетки микроглии среди нейронов*

ной природы. Скопления нейросекреторных клеток обнаружены в различных отделах ЦНС, но классическим примером нейросекреторного органа является гипоталамус. Нейросекреторные клетки появились на ранних стадиях эволюции нервной системы и, сочетая в себе функции нервных клеток и клеток эндокринных желез, стали играть важнейшую роль в механизмах регуляции различных функций организма. Выделяемые нейросекреторными клетками вещества могут действовать на высокочувствительные рецепторы соседних клеток, выполняя роль медиаторов. В то же время, распространяясь по межклеточному веществу и действуя на рецепторы ряда других клеток, эти вещества могут быть модуляторами работы целого участка ткани. И наконец, достигая кровяного русла, секретируемые нейронами вещества с током крови попадают во все органы и ткани, включаясь в общую систему эндокринной регуляции, и могут быть с полным основанием названы нейрогормонами.

1.2. Организация нервной системы на макроуровне

Организацию нервной системы можно представить, исходя из топографического принципа или исходя из принципа ее деятельности.

По топографическому принципу нервную систему позвоночных животных, в том числе и человека, делят на центральную и периферическую. К центральной нервной системе относят головной и спинной мозг, защищенные мозговыми оболочками. К периферической нервной системе — нервы, нервные узлы, нервные сплетения и нервные окончания. У человека периферическая нервная система включает в себя 12 пар черепно-мозговых нервов, 31 пару спинномозговых нервов, чувствительные и вегетативные ганглии, нервные сплетения.

> *Нервные сплетения* — это совокупность нервных волокон от разных нервов, иннервирующих кожный покров, скелетные мышцы тела и внутренние органы. Кроме того, в нервное сплетение могут входить небольшие вегетативные ганглии. В зависимости от расположения нервные сплетения делят на внутри- и внеорганные. Одно из наиболее известных сплетений — чревное (солнечное).

По функциональному признаку нервная система подразделяется на соматическую и вегетативную (рис. 1.6). У каждой из них есть центральная (находящаяся в ЦНС) и периферическая (находящаяся за пределами ЦНС) части. *Соматическая нервная система* регулирует работу скелетных мышц, осуществляя связь организма с внешней средой. С ее помощью мы можем произвольно, по собственному жела-



Рис. 1.6. Схема организации нервной системы

нию, управлять деятельностью скелетной мускулатуры. *Вегетативная* (*автономная*) *нервная система* регулирует работу внутренних органов. Она управляет активностью гладкой и сердечной мускулатуры, а также желез, координируя их деятельность. Человек не может произвольно управлять работой этой системы.

Нервная система осуществляет связь организма с внешней средой (соматическая нервная система) и с внутренними органами (вегетативная, или автономная, нервная система). Отличительными особенностями соматической нервной системы являются осознаваемые ощущения, произвольные движения и быстрая обработка информации. Вегетативная нервная система отвечает за поддержание гомеостаза, т. е. за поддержание постоянства внутренней среды организма, и за автономную регуляцию деятельности внутренних органов. Афферентная информация, получаемая от рецепторов внутренних органов, далеко не всегда четко осознается. Как в соматической, так и в вегетативной нервной системе имеются сенсорные (афферентные) и моторные (эфферентные) связи. *Афферентным* называют проведение импульсов с периферии (например, сенсорных сигналов от кожи или внутренних органов) в центр (головной и спинной мозг). При *эфферентном* проведении импульсы передаются из центра на периферию (например, к скелетным и гладким мышцам, к железистым клеткам) (рис. 1.7).

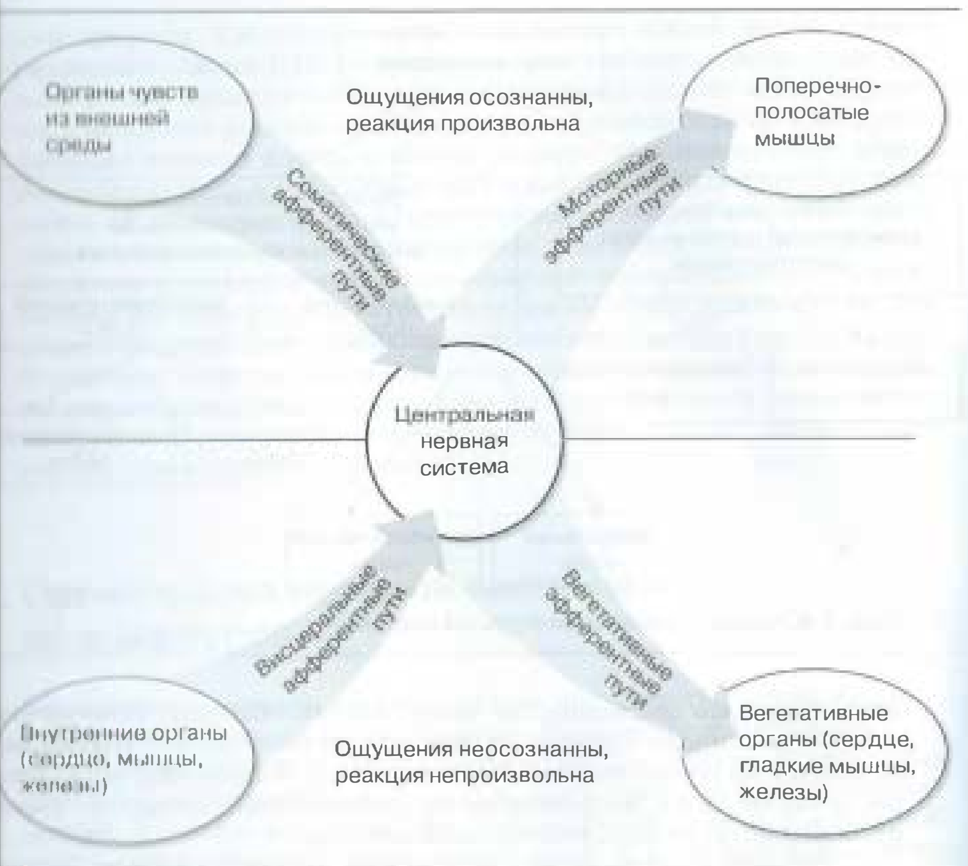


Рис. 1.7. Схема связей нервной системы с внешней и внутренней средой организма

Наконец, об организации нервной системы можно судить, исходя из сугубо функционального подхода, хотя такой подход не всегда удобен (рис. 1.8).

3. Оболочки и полости центральной нервной системы

Центральная нервная система должна быть надежно защищена от любых неблагоприятных воздействий. От механических повреждений ЦНС предохраняют костные структуры: головной мозг располагается внутри черепа, спинной — внутри позвоночного канала. Кроме того, они окружены тремя мозговыми оболочками (рис. 1.9).

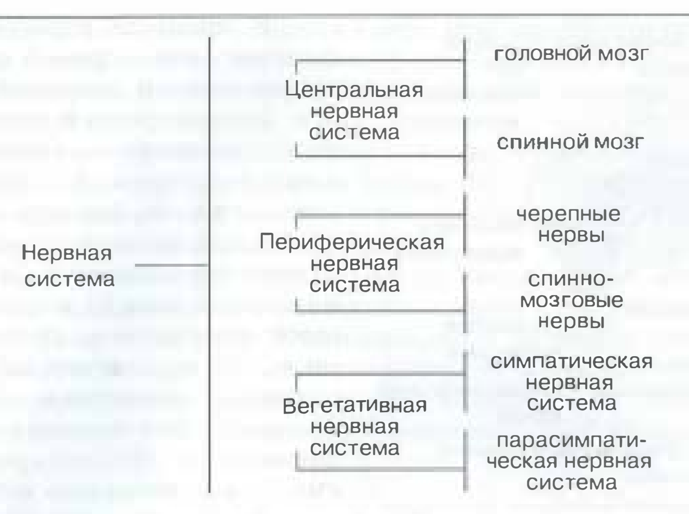


Рис. 1.8. Функциональные отделы нервной системы



Рис. 1.9. Оболочки головного мозга

Твердая оболочка — наружная, плотная и прочная, состоит из двух слоев соединительной ткани: наружный срастается с надкостницей черепа (канала позвоночника), внутренний образует плотный слой вокруг головного и спинного мозга. Эта оболочка дает выросты между двумя большими полушариями и мозжечком.

Мягкая (*сосудистая*) *оболочка* тесно связана с мозгом; проникает во все борозды и щели и содержит кровеносные сосуды. В некоторых местах она врастает в желудочки мозга, образуя сосудистые сплетения.

Паутинная оболочка — тонкая мембрана, отделяющая твердую оболочку от мягкой. Это тонкий слой рыхлой соединительной ткани. Между паутинной и сосудистой оболочками расположено подпаутинное пространство, заполненное особой жидкостью — *ликвором*, поступающим туда из отверстий в четвертом мозговом желудочке.



Рис. 1.10. Полости центральной нервной системы

В процессе развития нервной системы канал нервной трубки в передней ее части расширяется. Из задней, нерасширенной части развивается в дальнейшем спинномозговой канал, а из передней — желудочки головного мозга. Диаметр спинномозгового канала около 1 мм. В месте соединения спинного и головного мозга он переходит в четвертый мозговой желудочек — полость заднего мозга. Сверху четвертый желудочек ограничен мозжечком. На границе продолговатого мозга и моста он расширяется и образует ромбовидную ямку — дно четвертого желудочка.

Внутри среднего мозга четвертый желудочек переходит в мозговой водопровод — канал диаметром 1—2 мм и длиной около 1,5 см. Этот канал соединяет четвертый и третий желудочки. Третий желудочек — полость промежуточного мозга. Он имеет щелевидную форму и спускается вниз — в гипоталамус и воронку гипофиза. Из третьего желудочка открываются межжелудочковые отверстия в боковые (правый и левый) желудочки (рис. 1.10).

Первый и второй желудочки (боковые желудочки) — это полости в больших полушариях. Их центральная часть расположена в теменной доле. От нее отходят три рога — передний (в лобную долю), задний (в затылочную долю) и нижний (в височную долю).

Все полости мозга заполнены спинномозговой жидкостью — ликвором. Ликвор циркулирует через подпаутинное пространство вокруг спинного и головного мозга, а также через желудочки в головном мозге. Это прозрачная, водянистая субстанция, содержащая белки, глюкозу, мочевину и соли, она одновременно выполняет две функции: защитную и обменную. Ликвор окружает мозг, находясь в подпаутинном пространстве, смягчая механические воздействия на чувствительную нервную ткань. Таким образом, ликвор является своеобразным амортизатором для мозга, защищая его от ударов и сильных колебаний. Ликвор поддерживает ионный баланс мозговой ткани, переносит биологически активные вещества, выделяемые в полость желудочков (медиаторы, гормоны, нейросекреты), удаляет продукты метаболизма. Так сохраняется постоянство внутренней среды мозга.

Ликвор выделяется в полость желудочков из сосудистых сплетений, образуемых сосудистой оболочкой, в результате фильтрации из крови. Далее жидкость перетекает в третий и четвертый желудочки и через отверстия в оболочках последнего поступает в подпаутинное

пространство, а оттуда — снова в кровь. При нарушении такой циркуляции ликвора развивается гидроцефалия (водянка мозга). Причиной могут быть родовые травмы, менингит (воспаление оболочек мозга), опухоли мозга.

Обычно в сутки вырабатывается около 500 мл ликвора, хотя одномоментно в мозге циркулирует только 100—150 мл. Таким образом, выработка ликвора такова, что в сутки он обновляется несколько раз, постоянно поступая в венозную систему.

Внутренняя поверхность мозговых желудочков и спинномозговой канал выстланы слоем *эпендимных клеток*, на которых имеется небольшое число ресничек. По-видимому, с помощью этих ресничек создается ток ликвора по полостям мозга. Эпендимные клетки соединены между собой небольшим числом контактов, что помогает свободному обмену веществами между спинномозговой жидкостью и тканью мозга.

1.4. Рефлекторный принцип

Нервная система человека объединяет миллиарды различных клеток в единый организм, координируя и регулируя все системы и органы человеческого тела. Нервная система наряду с эндокринной системой обеспечивает гомеостаз организма и его реакции на воздействия внешней среды, она является материальным субстратом психической деятельности, анализа и синтеза информации, поступающей в организм.

Рефлекс. Любая реакция организма или его части на внешний или внутренний раздражитель, осуществляемая с участием нервной системы, называется *рефлексом* (от лат. reflexus — отражение, ответная реакция). Рефлекс — это наиболее правильный, адекватный ответ организма на сенсорные стимулы. В основе рефлекторной деятельности нервной системы лежит раздражимость — всеобщее свойство всех живых организмов. Однако понятие рефлекс применительно только к тем существам, у которых есть, пусть и самая простая, нервная система.

Сигналы (*нервные импульсы*) от органов и тканей и из внешней среды, воздействующей на поверхность тела и органы чувств, поступают по нервам в спинной и головной мозг. В ЦНС происходят сложные процессы обработки информации. В результате из мозга также по нервам к органам и тканям идут ответные сигналы, вызывающие реакцию организма, которая проявляется в виде мышечной или секреторной деятельности. В ответ на поступившие из мозга импульсы происходит сокращение скелетных мышц или мускулатуры в стенках внутренних органов, кровеносных сосудов, а также секреция различных желез — слюнных, желудочных, кишечных, потовых и других (вы-

деление слюны, желудочного сока, желчи, гормонов железами внутренней секреции).

Из мозга к рабочим органам (мышцам, железам) нервные импульсы также следуют по цепям нейронов. Путь, состоящий из цепей нейронов, по которому нервный импульс проходит от чувствительных нервных клеток до рабочего органа, называют *рефлекторной дугой*. В состав рефлекторной дуги входит *рецептор*, воспринимающий раздражение. Часто рецептор является периферическим окончанием чувствительного (афферентного) нерва. По аксону *чувствительного нейрона* возбуждение попадает в ЦНС и может распространиться непосредственно на *двигательный* (*эфферентный*) *нейрон* или же сначала на *вставочные нейроны*, а уже через них — на эфферентный нейрон. По аксону эфферентного нейрона возбуждение достигает *исполнительного органа*, чаще всего мышцы. В результате возбуждения деятельность этого органа изменяется, например мышца сокращается.

Рефлексы подразделяют на *соматические*, заканчивающиеся сокращением скелетных мышц, и *вегетативные*, в результате которых меняется работа внутренних органов. Примером наиболее простого соматического рефлекса может служить дуга *коленного рефлекса*, состоящая всего из двух нейронов — чувствительного и двигательного (афферентного и эфферентного) и не содержащая вставочных нейронов (рис. 1.11).

Общие свойства рефлексов. Рефлексы обладают рядом общих свойств. Их можно разобрать на примере рефлекса кашля.

Если у человека слабо раздражать рецепторы прикосновения в стенке глотки, то сначала неприятных ощущений не возникает. Однако постепенно в ЦНС происходит суммация получаемых от рецепторов сигналов и возникает ответная рефлекторная реакция организма — кашель. Рефлексам свойствен так называемый *локальный знак*, т. е. место раздражения определяет место рефлекторной реакции. Например, при раздражении рецепторов глотки возникает именно кашель, а не подергивание конечностей.

Чем сильнее стимул, тем короче время рефлекса. Сила рефлекторной реакции также зависит от силы стимуляции. При слабом раздражении кашель небольшой, но при сильном воспалении в кашель вовлекаются не только мышцы глотки, но и мышцы грудной клетки, брюшного пресса, диафрагмы и даже конечностей.

Если интенсивность раздражения невелика и со временем не возрастает, то может развиться *привыкание*, т. е. ослабление кашля. Если же сила раздражения, наоборот, значительна, то в противоположность привыканию может развиться *сенситизация* — повышение чувствительности к раздражителю. Например, при сильных болях в горле не только возникает кашель, но будет также казаться, что болят шея, уши, зубы.



Рис. 1.11. Схема сгибательного рефлекса

На формирование ответа организма на внешнее воздействие, т. е. на рефлекс, уходит определенное время. Его так и называют — *время рефлекса.* Время рефлекса складывается из нескольких временных отрезков. Во-первых, некоторое время уходит на реакцию рецептора на воздействие внешнего стимула и возникновение рецепторного потенциала, а затем — потенциала действия в аксоне чувствительного нейрона. Время необходимо и на проведение нервного импульса в ЦНС, на обработку пришедшей информации в спинном и головном мозге, на задержки проведения при синаптической передаче, на проведение нервного импульса из мозга к мышце и, наконец, на сокращение мышцы.

Сложные рефлекторные дуги состоят из многих нейронов. У таких рефлекторных дуг между приносяшим (афферентным) и выносяшим (эфферентным) нейронами располагается несколько вставочных нейронов, передающих нервный импульс от одной нервной клетки к следующей клетке. Например, если человек наступает босой ногой на что-то острое, то болевые рецепторы в ступне немедленно зарегистрируют экстремальное воздействие и пошлют сигнал об этом в спин-

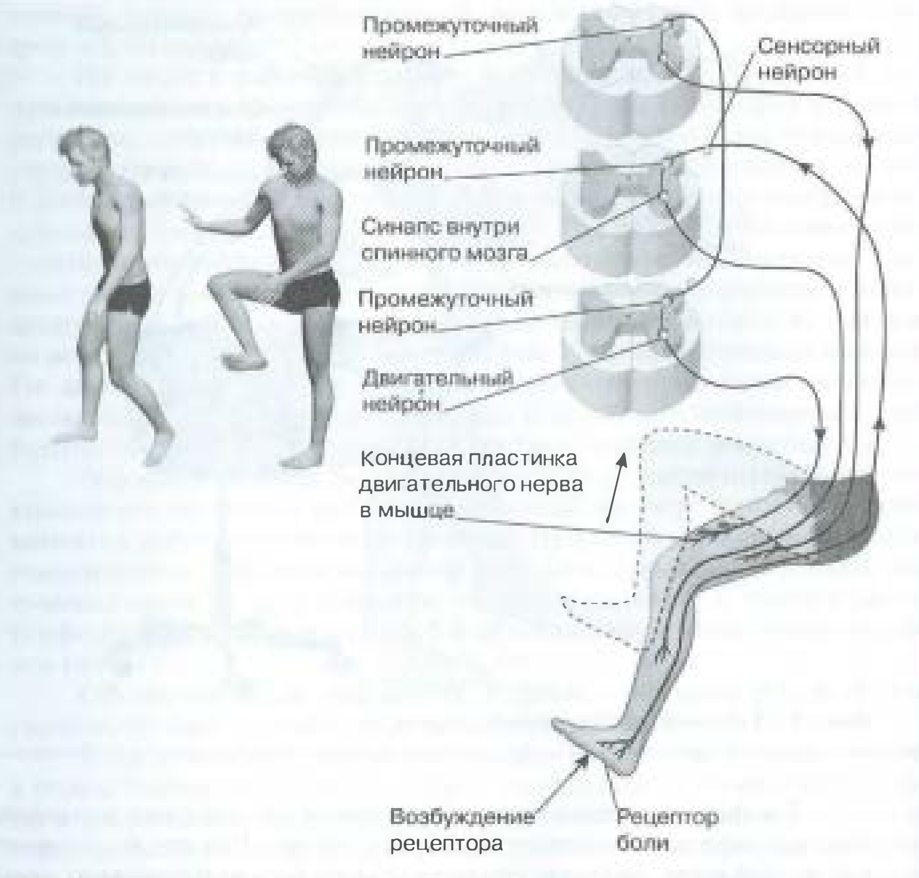


Рис. 1.12. Схема полисинаптического рефлекса избегания болевого раздражителя

ной мозг, а оттуда через сеть промежуточных нейронов — к двигательным нейронам для того, чтобы отдернуть ногу и так изменить позу тела, чтобы не упасть. Кроме того, в болевом центре мозга сформируется ощущение боли, а изо рта невольно вырвется какой-нибудь вскрик «ой» или «ай», но к этому времени нога уже будет отдернута (рис. 1.12).

Из истории изучения рефлексов. Рефлекторный принцип деятельности организма был предложен в XVII в. великим французским философом и естествоиспытателем Рене Декартом. Декарт полагал, что при воздействии какого-либо раздражителя на организм нервы, идущие от органа чувств к мозгу, натягиваются и открывают клапаны, ведущие из желудочков мозга к нервам. Через открытые клапаны «животные духи» распространяются по двигательным нервам к мышцам,

вызывая их сокращение. Конечно, рассуждения несколько наивные и механистические, но рефлекторный акт и путь возбуждения при осуществлении рефлекса описаны верно. Термин «рефлекс» стал широко использоваться несколько позднее, а ввел его в научный лексикон профессор Пражского, а затем Венского университета Иржи Прохаска.

Глава 2

Строение и функции спинного и головного мозга

2.1. Спинной мозг: строение и функции

Спинной мозг по внешнему виду представляет собой длинный, цилиндрической формы тяж, уплощенный спереди назад, с узким центральным каналом внутри.

Он располагается в позвоночном канале и на уровне нижнего края большого затылочного отверстия переходит в головной мозг. Внизу спинной мозг заканчивается на уровне I—II поясничных позвонков сужением — *мозговым конусом*. От мозгового конуса тянется вниз *концевая* (*терминальная*) *нить*, которая в своих верхних отделах еще содержит нервную ткань, а ниже уровня II крестцового позвонка — это соединительнотканное образование, представляющее собой продолжение всех трех оболочек спинного мозга. Заканчивается терминальная нить на уровне тела II копчикового позвонка, срастаясь с его надкостницей. Терминальная нить окружена длинными корешками нижних спинномозговых нервов, которые образуют в позвоночном канале пучок, получивший название *конский хвост* (рис. 2.1, *А*).

Длина спинного мозга у взрослого человека в среднем 43 см (у мужчин — 45 см, у женщин — 41—42 см), масса — около 34—38 г, что составляет примерно 2% массы головного мозга.

В шейном и пояснично-крестцовом отделах спинного мозга обнаруживаются два заметных *утолщения — шейное и пояснично-крестцовое*. Образование утолщений объясняется скоплением в этих частях мозга большого количества нервных клеток и волокон, иннервирующих верхние и нижние конечности.

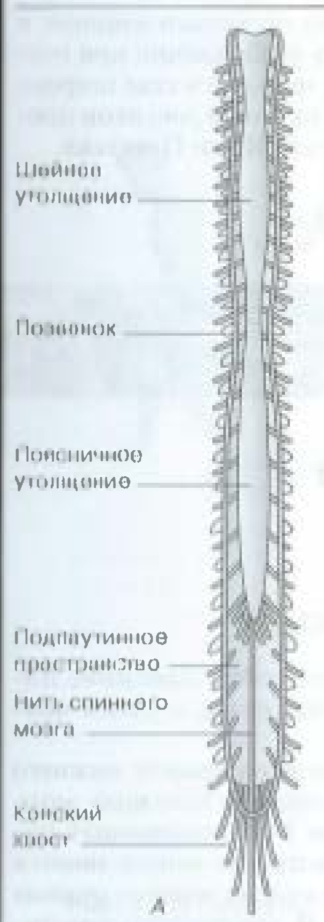




Рис. 2.1. Схема строения спинного мозга:
А — вид сзади; Б — спинной мозг в разрезе

На передней поверхности спинного мозга видна *передняя срединная щель.* По срединной линии задней поверхности мозга проходит *задняя срединная борозда*. Передняя щель и задняя борозда являются границами, разделяющими спинной мозг на правую и левую симметричные половины.

На передней поверхности спинного мозга с каждой стороны от срединной щели проходит *передняя латеральная* (*боковая*) *борозда*, которая является местом выхода из спинного мозга переднего (двигательного) корешка. Эта борозда служит также границей на поверхности спинного мозга между передним и боковым канатиками. На задней поверхности спинного мозга, на каждой его половине, имеется *задняя латеральная борозда*, место вхождения в спинной мозг заднего (чувствительного) корешка. Эта борозда служит границей между боковым и задним канатиками спинного мозга (рис. 2.1, *Б*).

Передние корешки спинномозговых нервов состоят из отростков двигательных (моторных) нервных клеток, расположенных в переднем роге серого вещества спинного мозга.

Задние корешки представлены совокупностью проникающих в спинной мозг центральных отростков псевдоуниполярных (чувстви-

тельных) клеток, тела которых образуют спинномозговые узлы, лежащие у мест соединения задних корешков с передними.

На всем протяжении спинного мозга с каждой его стороны отходит 31 пара корешков спинномозговых нервов. Отрезок спинного мозга, соответствующий двум парам корешков спинномозговых нервов (два передних и два задних), называют *сегментом спинного мозга*.

Спинной мозг человека состоит из 31 сегмента. Различают 8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, 5 крестцовых и 1 копчиковый сегменты спинного мозга. Протяженность спинного мозга значительно меньше длины позвоночного столба, поэтому порядковый номер сегмента спинного мозга и уровень их положения, начиная с нижнего шейного отдела, не соответствуют порядковым номерам одноименных позвонков.

Спинной мозг построен из серого и белого вещества. *Серое вещество* состоит из тел нервных клеток и нервных волокон — отростков нервных клеток. *Белое вещество* образовано только нервными волокнами — отростками нервных клеток как самого спинного мозга, так и головного мозга. Серое вещество в спинном мозге занимает центральное положение. В центре серого вещества проходит *центральный канал*. Снаружи от серого вещества располагается белое вещество спинного мозга.

Образованные в стороны выступы серого вещества получили название *рогов*. Выделяют парные, более широкие *передние рога* и узкие, также парные, *задние рога*. В передних рогах спинного мозга расположены крупные нервные клетки — двигательные нейроны (мотонейроны). Их аксоны образуют основную часть волокон передних корешков спинномозговых нервов. Нейроны, расположенные в каждом переднем роге, образуют пять ядер: два медиальных и два латеральных, также центральное ядро. Отростки клеток этих ядер направляются к скелетным мышцам (рис. 2.2).

Задний рог состоит из вставочных нейронов, аксоны которых направляются в передний рог, а также переходят через переднюю белую спайку на противоположную сторону спинного мозга.

На нервных клетках ядер задних рогов заканчиваются нервные волокна (чувствительные) задних корешков, являющихся отростками нервных клеток, тела которых располагаются в спинномозговых узлах. Периферическая часть задних рогов перерабатывает и проводит болевые импульсы. Средняя связана с кожной (тактильной) чувствительностью. Зона в основании заднего рога обеспечивает обработку и проведение мышечной чувствительности.

Промежуточная зона серого вещества спинного мозга расположена между передними и задними рогами. В этой зоне на протяжении от VIII шейного до II поясничного сегмента имеются выступы серого вещества — *боковые рога*. В боковых рогах находятся центры симпа-

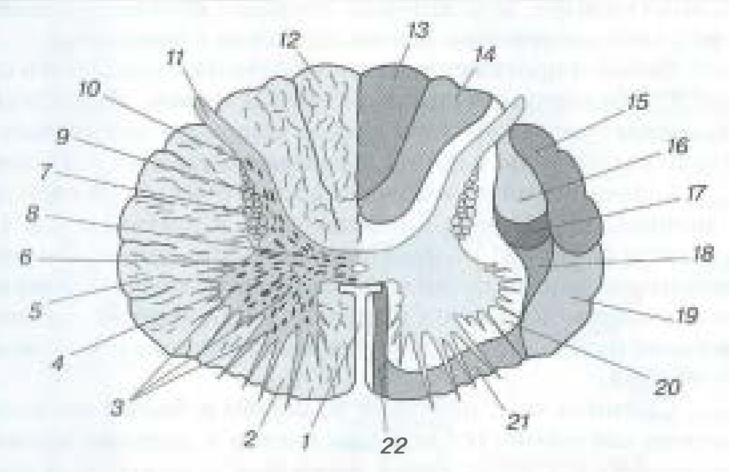


Рис. 2.2. Схема строения спинного мозга на поперечном разрезе: *1 — передняя срединная щель; 2 — передний канатик; 3 — ядра (двигательные) переднего рога; 4 — передний рог; 5 — боковой (латеральный) канатик; 6 — промежуточно-латеральное (вегетативное, симпатическое) ядро; 7 — боковой рог; 8 — промежуточно-медиальное ядро; 9 — грудное ядро; 10 — собственное ядро заднего рога; 11 — задний рог; 12 — задний канатик; 13 — тонкий пучок; 14 — клиновидный пучок; 15 — задний спинно-мозжечковый путь; 16 — корково-спинномозговой (пирамидный) латеральный путь; 17 — красноядерно-спинномозговой путь; 18 — спинно-таламический путь; 19 — спинно-мозжечковый путь; 20 — ретикуло-спинномозговой путь; 21 — преддверно-спинномозговой путь; 22 — корково-спинномозговой (пирамидный) передний путь*

тической части вегетативной нервной системы в виде групп нервных клеток, объединенных в *латеральное* (*боковое*) *промежуточное вещество.* Аксоны этих клеток проходят через передний рог и выходят из спинного мозга в составе передних корешков спинномозговых нервов. *Промежуточно-медиальное ядро* является основным «вычислительным центром» спинного мозга. Здесь обработанные в заднем роге сенсорные сигналы сопоставляются с сигналами из головного мозга и принимается решение о запуске вегетативной или двигательной реакции. В первом случае пусковые стимулы направляются в боковой рог, во втором — в передний рог.

В белом веществе выделяют три парных канатика. *Передний канатик* расположен между срединной (медиальной) и передней латеральной бороздой (место выхода передних корешков). *Задний канатик* находится между задней срединной и задней латеральной бороздами, *боковой канатик* — между передней и задней латеральными

бороздами. Состоит белое вещество из нервных волокон, по которым нервные импульсы следуют или вверх, от спинного мозга к головному, или вниз — от головного к спинному. В глубине всех канатиков, в непосредственной близости от серого вещества, лежат короткие *межсегментарные нервные волокна*, соединяющие соседние сегменты спинного мозга. Волокна нейронов спинномозговых ганглиев, проникающие в спинной мозг в составе задних корешков, вступают в задний рог, часть волокон продолжает свой путь, входит в состав задних канатиков и поднимается вверх, к головному мозгу. Они относятся к восходящим проводящим путям спинного мозга.

Проводящие пути спинного мозга расположены кнаружи от его межсегментарных (собственных) пучков. По проводящим пучкам в восходящем направлении идут импульсы от чувствительных и вставочных нейронов спинного мозга. В нисходящем направлении импульсы следуют от нервных клеток головного мозга к вставочным и двигательным нейронам спинного мозга.

К *восходящим путям* спинного мозга относятся тонкий и клиновидный пучки, занимающие место в заднем канатике, а также задний и передний спинно-мозжечковые пути, боковой спинно-таламический путь, располагающиеся в боковом канатике.

Тонкий и клиновидный пучки располагаются в заднем канатике. Они образованы дендритами чувствительных нейронов спинномозговых узлов. Эти пучки проводят нервные импульсы в продолговатый мозг от чувствительных окончаний (проприоцепторов) мышц и суставов, а также кожи. Тонкий пучок проводит импульсы от рецепторов нижних конечностей и нижней половины тела (до V грудного сегмента). Клиновидный пучок несет нервные импульсы от верхних конечностей и верхней половины тела.

Задний спинно-мозжечковый путь лежит в задней части бокового канатика. Он берет начало от клеток ядра, которое находится в медиальной части основания заднего рога одноименной стороны.

Передний спинно-мозжечковый путь состоит из отростков вставочных нейронов промежуточно-медиального ядра, расположенного с противоположной стороны серого вещества.

Оба спинно-мозжечковые пути проводят проприоцептивные импульсы от скелетных мышц к мозжечку.

Спинно-таламический путь находится также в боковом канатике и состоит из волокон вставочных нейронов заднего рога противоположной стороны. Путь проводит импульсы болевой и температурной чувствительности к верхней части промежуточного мозга (таламусу).

Нисходящие проводящие пути включают красноядерно-спинномозговой, латеральный корково-спинномозговой (пирамидный), расположенные в боковом канатике спинного мозга, а также занимающие место в переднем канатике передний корково-спинномозго-

вой (пирамидный), покрышечно-спинномозговой пути, преддверно-спинномозговой и др.

Красноядерно-спинномозговой (руброспинальный) путь начинается от противоположной стороны спинного мозга к вставочным нейронам промежуточно-медиального ядра. Этот путь связан с непроизвольными движениями конечностей (прежде всего сгибанием).

Латеральный корково-спинномозговой (кортикоспинальный, пирамидный) путь лежит в латеральном канатике кнутри от спинно-мозжечковых путей и состоит из аксонов клеток коры большого мозга полушария противоположной стороны. Путь постепенно истончается, так как в каждом сегменте спинного мозга часть его волокон заканчивается на нейронах промежуточно-медиального ядра и (около 8%) — на двигательных клетках переднего рога. Путь проводит от коры произвольные двигательные импульсы.

Передний корково-спинномозговой (кортикоспинальный, пирамидный) путь, как и латеральный, состоит из аксонов клеток коры полушария большого мозга, но лежит в переднем канатике спинного мозга. Нервные волокна этого пути оканчиваются на клетках противоположной стороны, переходя туда в составе передней спайки спинного мозга. Этот путь имеет такую же функцию, что и латеральный корково-спинномозговой.

Покрышечно-спинномозговой путь лежит также в переднем канатике кнутри от переднего пирамидального пути. Начинается этот путь в верхних и нижних холмиках крыши среднего мозга и заканчивается на клетках передних рогов. Он участвует в запуске ориентировочной реакции.

Преддверно-спинномозговой (вестибулоспинальный) путь лежит в переднем канатике спинного мозга. Он идет от вестибулярных ядер моста к передним рогам спинного мозга и проводит импульсы, обеспечивающие равновесие тела, в частности разгибание конечностей.

Ретикуло-спинномозговой путь идет от ретикулярных ядер продолговатого мозга и моста. Связан с произвольными движениями туловища и запуском локомоции (перемещений в пространстве), эволюционно самый древний.

Итак, подводя итог очень объемному материалу, изложенному в этом параграфе, следует сказать, что спинной мозг выполняет две функции — проводящую и рефлекторную.

Проводящая функция заключается в том, что по волокнам белого вещества информация от кожных рецепторов (прикосновения, боли, температурных), рецепторов мышц конечностей и туловища, рецепторов сосудов, органов мочеполовой системы поступает в головной мозг. И наоборот, от двигательных центров головного мозга импульсы направляются к мотонейронам передних рогов, а при их возбуждении — к мышцам конечностей, туловища и т. д.

Рефлекторная функция спинного мозга состоит в том, что его двигательные нейроны (мотонейроны) управляют движениями мышц конечностей, туловища и отчасти шеи. Вегетативные центры спинного мозга участвуют в регуляции деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной, половой систем.

Кроме того, информация, поступающая от периферийных систем к головному мозгу через спинной мозг, подвергается в последнем частичному анализу и переработке.

Все рефлексы спинного мозга находятся под жестким контролем головного мозга и в «чистом виде» наблюдаются только у спинального животного, т. е. у животного, у которого разрушены проводящие пути между головным и спинным мозгом. Причиной такой патологии может быть ранение, отек, опухоль. Например, пирамидный (латеральный кортикоспинальный) путь формируется в онтогенезе человека ко второму году жизни, а до этого у младенца присутствует рефлекс Бабинского: если ребенку провести чем-нибудь по подошве ноги, то пальцы на этой ноге раздвигаются веером. После формирования латерального кортикоспинального пути нейроны спинного мозга попадают под контроль двигательной области коры больших полушарий и рефлекс Бабинского подавляется. Если же у взрослого человека из-за травмы или опухоли пирамидный путь прерван и влияние коры на спинной мозг прекращено, то на противоположной повреждению стопе восстанавливается спинномозговой рефлекс Бабинского. Это очень неприятный симптом, свидетельствующий о необратимом или временном разрыве спинномозговых путей. При травмах, приводящих к разрыву спинного мозга, ниже места разрыва восстанавливаются лишь простейшие сгибательные рефлексы, например коленный, да и то не полностью. Если по какой-то причине (нарушение кровообращения, опухоль, травма) прерывается проведение импульсов по одной половине белого вещества, то ниже травмированного участка на пораженной стороне тела наблюдается паралич, расстройство мышечной, тактильной и болевой чувствительности, а на противоположной стороне произвольные движения сохраняются, болевая и температурная чувствительность отсутствуют, тактильная чувствительность снижается.

2.2. Спинномозговые нервы

Спинной мозг разделяется на сегменты, от каждого из которых отходит пара *смешанных* (т. е. содержащих эфферентные и афферентные волокна) *спинномозговых нервов.* Всего таких пар 31. Каждый из указанных нервов начинается двумя корешками: передним — *двигательным* и задним — *чувствительным.* В составе переднего корешка от

нейронов боковых рогов отходят также волокна к симпатическим ганглиям вегетативной нервной системы. В задних корешках спинного мозга расположены утолщения — *нервные узлы* (*ганглии*), в которых находятся тела чувствительных нейронов, несущие в спинной мозг информацию, главным образом от мышц конечностей, туловища и кожи. В специальных отверстиях между позвонками передние и задние корешки соединяются, образуя единый *смешанный спинномозговой нерв*, содержащий чувствительные (афферентные) и двигательные (эфферентные) волокна. Спинномозговые нервы, образующиеся на уровне восьмого шейного, всех грудных и двух верхних поясничных сегментов спинного мозга, содержат также вегетативные (симпатические) волокна, являющиеся отростками клеток, расположенных в боковых рогах и выходящих из спинного мозга в составе передних корешков (рис. 2.3).

Каждый спинномозговой нерв, выходя из межпозвоночного отверстия, делится на ветви: переднюю, заднюю и оболочечную. Кроме этих трех ветвей, имеющихся у всех спинномозговых нервов, в грудном и верхнепоясничном отделах имеется четвертая *соединительная ветвь*, соединяющая с симпатическим стволом. В составе этой ветви к симпатическому стволу идут вегетативные волокна, являющиеся отростками клеток, расположенных в боковых рогах спинного мозга с восьмого шейного — первого грудного сегментов по второй поясничный сегмент. *Оболочечная ветвь* возвращается через межпозвоночное отверстие в позвоночный канал и иннервирует оболочки спинного мозга. Задние ветви уходят назад к мышцам и коже задней области шеи, спины, поясничной области и ягодиц. Наиболее толстые передние ветви идут кпереди, их волокна иннервируют кожу и мышцы шеи, груди, живота, верхних и нижних конечностей.

Сплетения спинномозговых нервов. В шейном, поясничном и крестцовом отделах передние ветви обмениваются волокнами и образуют сплетения: шейное, плечевое, поясничное, крестцовое, от которых отходят периферические нервы. В грудном отделе передние ветви грудных спинномозговых нервов волокнами не обмениваются, проходят в стенках груди и живота под названием *межреберных нервов.*

Шейное сплетение образовано передними ветвями четырех верхних шейных спинномозговых нервов. Оно расположено между глубокими мышцами шеи. Ветви шейного сплетения выходят из-под заднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Мышечные ветви направляются к соседним мышцам (*большой ушной, малый затылочный, подключичный нервы, поперечный нерв шеи, диафрагмальный нерв*) и, соединяясь с подъязычным нервом (XII пара черепных нервов), образуют *шейную петлю*, иннервирующую передние мышцы шеи ниже подъязычной кости. Нервы шейного сплетения ин-

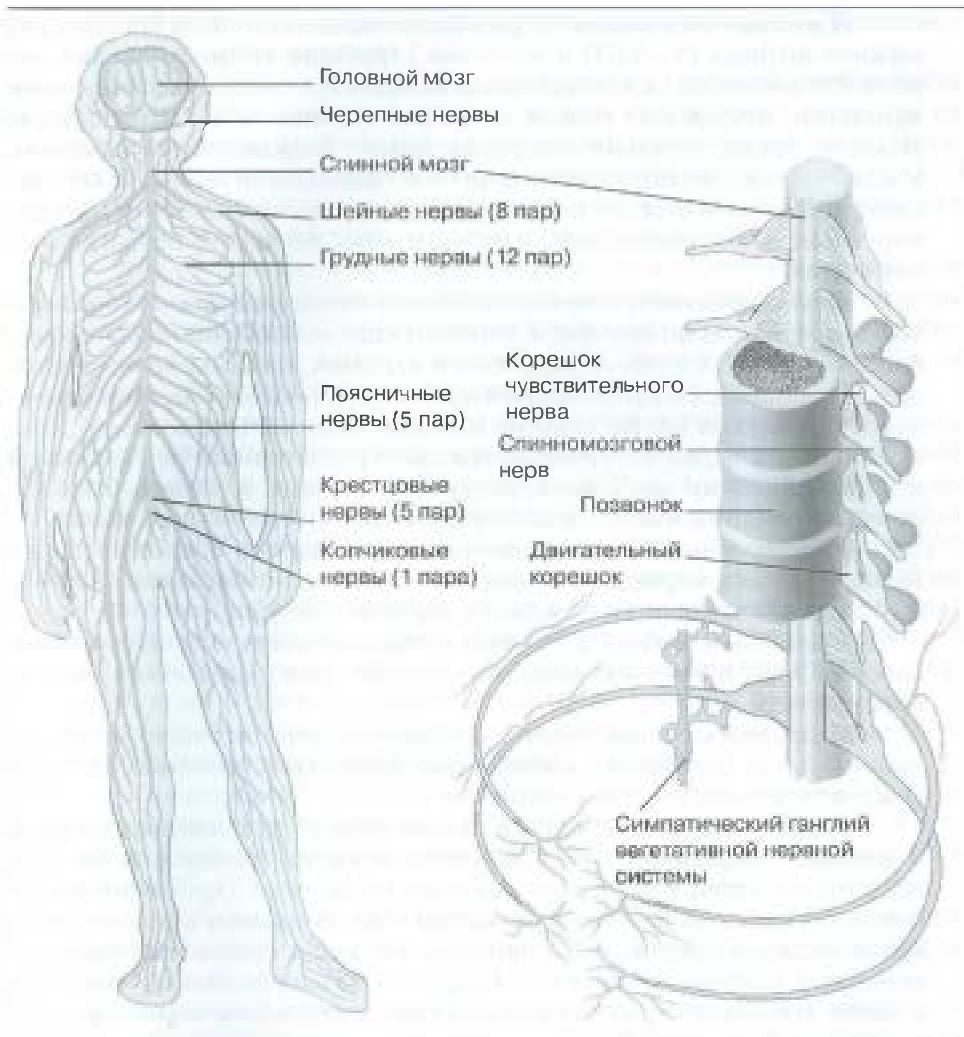


Рис. 2.3. Периферическая нервная система и формирование спинномозговых нервов

нервируют глубокие мышцы шеи, кожу ушной раковины и наружного слухового прохода, латеральной части затылка, передних отделов шеи, надключичной и подключичной областей. Длинный диафрагмальный нерв спускается вниз в грудную полость, проходит между перикардом и средостенной плеврой и разветвляется в диафрагме. Диафрагмальный нерв иннервирует перикард, средостенную плевру, а также диафрагмальную брюшину и брюшинные связки печени.

Плечевое сплетение образовано передними ветвями четырех нижних шейных (V—VIII) и частично I грудного спинномозговых нервов. Расположено сплетение между передней и средней лестничными мышцами, откуда оно позади ключицы спускается в подмышечную полость тремя пучками, окружающими подмышечную артерию. У сплетения выделяют надключичную и подключичную части. От надключичной части отходят короткие ветви плечевого сплетения, иннервирующие части мышц шеи, мышцы и кожу плечевого пояса, плечевой сустав.

К *надключичным ветвям сплетения* относятся *задний (дорзальный) нерв лопатки*, идущий к мышцам спины, *надлопаточный нерв*, направляющийся к над- и подостным мышцам, *подлопаточный нерв*, разветвляюшийся в одноименной мышце, *грудные нервы*, иннервирующие большую и малую грудные мышцы, *длинный грудной нерв*, спускающийся к передней зубчатой мышце, грудоспинной нерв, идущий к широчайшей мышце спины, и подмышечный нерв, разветвляющийся в дельтовидной мышце, капсуле плечевого сустава и коже плеча.

От *подключичной части плечевого сплетения*, представленного тремя толстыми нервными стволами, отходят длинные ветви (нервы), идущие к коже, мышцам и суставам верхней конечности.

К длинным ветвям плечевого сплетения относятся *медиальный кожный нерв плеча, медиальный кожный нерв предплечья* и другие крупные нервы.

Мышечно-кожный нерв снабжает своими ветвями передние мышцы плеча (двуглавую, клювовидно-плечевую и плечевую), а также кожу латеральной стороны предплечья.

Срединный нерв, идущий на плече рядом с плечевыми артерией и венами, направляется на предплечье и кисть. На предплечье этот нерв отдает ветви к передним мышцам предплечья (кроме локтевого сгибателя запястья и части глубокого сгибателя пальцев), а затем через канал запястья направляется на кисть. На кисти срединный нерв иннервирует мышцы возвышения большого пальца (кроме приводящей и части сгибателя большого пальца), две латеральные червеобразные мышцы, а также кожу большого, указательного, среднего и половины безымянного пальца.

Локтевой нерв проходит по медиальной стороне плеча, где он, как и срединный нерв, ветвей не отдает. На предплечье этот нерв проходит рядом с локтевой артерией, иннервирует локтевой сгибатель запястья и часть глубокого сгибателя пальцев и уходит на кисть. На кисти локтевой нерв отдает ветви к мышцам возвышения большого пальца, всем межкостным, двум медиальным червеобразным, приводящей большой палец кисти и глубокой головке короткого сгибателя большого пальца кисти. Локтевой нерв также иннервирует кожу ладонной стороны мизинца и медиальной половины безымянного пальца. На

тыльной стороне кисти локтевой нерв снабжает кожу двух с половиной пальцев, включая мизинец.

Лучевой нерв на плече проходит вместе с глубокой артерией плеча в плечеподмышечном канале на задней поверхности кости, где отдает ветви трехглавой мышце и коже задней поверхности плеча. Пройдя на предплечье, лучевой нерв иннервирует все мышцы и кожу задней поверхности предплечья (разгибатели), а также кожу тыльной стороны двух с половиной пальцев, начиная с большого пальца.

Передние ветви спинномозговых нервов сплетения не образуют и уходят в межреберные промежутки в качестве *межреберных нервов*. Межреберные нервы иннервируют кожу и мышцы груди (межреберные и др.). Шесть нижних межреберных нервов иннервируют кожу и мышцы передней брюшной стенки.

Поясничное сплетение располагается в толще большой поясничной мышцы, образовано передними ветвями трех верхних поясничных нервов и частично XII грудного и IV поясничного. Длинными ветвями поясничного сплетения являются следующие нервы. *Подвздошно-подчревный и подвздошно-паховый нервы* иннервируют нижние отделы передней стенки живота, ее кожу и мышцы. Подвздошно-паховый нерв отдает также ветви к коже наружных половых органов. *Бедренно-половой нерв* спускается вниз по передней поверхности большой поясничной мышцы. Одна его ветвь разветвляется и иннервирует кожу бедра ниже паховой складки, а другая иннервирует семенной канатик и оболочки яичек (у мужчин), а у женщин — круглую связку матки и кожу наружных половых органов.

Латеральный кожный нерв бедра идет вниз по передней поверхности подвздошной мышцы. Затем медиальнее передней верхней ости подвздошной кости выходит на бедро и снабжает кожу на боковой его стороне.

Запирательный нерв проходит по стенке малого таза к запирательному каналу, через него — к приводящим мышцам бедра и покрывающей их коже.

Бедренный нерв, самый крупный нерв поясничного сплетения, спускается вниз и через мышечную лакуну под паховой связкой выходит на бедро. Этот нерв иннервирует мышцы передней поверхности бедра (четырехглавую и портняжную) и кожу. Длинная ветвь бедренного нерва — *подкожный нерв* проходит вниз рядом с большой подкожной веной ноги и отдает ветви к коже переднемедиальной поверхности коленного сустава, голени и стопы.

Крестцовое сплетение образовано передними ветвями V поясничного, всех крестцовых и копчиковых нервов, а также (частично) волокнами IV поясничного спинномозгового нерва. Располагается крестцовое сплетение на передней поверхности крестца. Из крестцового сплетения выходят ветви к мышцам таза (грушевидной, близне-

повым, внутренней запирательной), квадратной мышце бедра, *ягодичные нервы* (верхний и нижний) — к ягодичным мышцам, *половой нерв*, идущий к коже и мышцам промежности, — к наружным половым органам, а также длинные ветви — задний кожный нерв бедра и седалищный нерв.

Задний кожный нерв бедра выходит из полости таза вместе с седалищным, нижним ягодичным и половым нервами через подгрушевидное отверстие и иннервирует кожу задней поверхности бедра и ягодичной области.

Седалищный нерв, самый крупный в теле человека, выходит на заднюю поверхность бедра, где отдает ветви к мышцам (двухглавой мышце бедра, полусухожильной и полуперепончатой). В подколенной ямке седалищный нерв разделяется на крупный большеберцовый и общий малоберцовый нервы.

Большеберцовый нерв, отдав *медиальный кожный нерв икры* к коже медиальной поверхности голени, уходит вниз между поверхностными и глубокими мышцами (в голено-подколенном канале) и иннервирует все задние мышцы голени. Затем большеберцовый нерв огибает медиальную лодыжку сзади и уходит на подошву стопы, где делится на *медиальный и латеральный подошвенный нервы*, иннервирующие мышцы и кожу этой части тела.

Общий малоберцовый нерв из подколенной ямки идет латерально, отдает *латеральный кожный нерв икры* (к коже заднелатеральной поверхности голени) и на уровне головки малоберцовой кости делится на поверхностный и глубокий малоберцовый нервы. *Поверхностный малоберцовый нерв* иннервирует длинную и короткую малоберцовые мышцы и кожу тыла стопы (кроме кожи в области первого межпальцевого промежутка). *Глубокий малоберцовый нерв* проходит вместе с передней большеберцовой артерией между мышцами передней группы голени, иннервирует эти мышцы. На стопе глубокий малоберцовый нерв иннервирует короткие разгибатели пальцев и кожу в области первого межпальцевого промежутка.

Медиальный и латеральный нервы икры (ветви большеберцового и общего малоберцового нервов) соединяются на задней поверхности голени, образуют *подкожный нерв*, иннервирующий кожу латерального края стопы.

Итак, резюмируя сведения, изложенные в этом параграфе, можно сказать, что каждый сегмент спинного мозга иннервирует определенный участок тела человека. Так, от шейных и верхних грудных сегментов отходят нервы к мышцам шеи, верхних конечностей и органам, расположенным в грудной полости. Нижние грудные и верхние поясничные сегменты иннервируют мышцы туловища и органы брюшной полости. Нижние поясничные и крестцовые сегменты управляют работой мышц нижних конечностей и органами, расположенными в тазовой области.

2.3. Головной мозг: строение и функции

2.3.1. Обзор строения головного мозга

Головной мозг располагается в полости черепа. Мозг имеет сложную форму, которая соответствует рельефу свода черепа и черепных ямок. Верхнебоковые отделы головного мозга выпуклые, основание уплощено и имеет неровности. В области основания от головного мозга отходят 12 пар черепных нервов.

Строение и функции мозга связаны с особенностями его развития. И головной и спинной мозг развиваются из задней части наружного зародышевого листка — *эктодермы*, где образуется *нервная трубка*, расширяющаяся и утолщающаяея в головном отделе зародыша. В дальнейшем стенки мозговых пузырей в одних местах утолщаются, в других остаются тонкими и втягиваются внутрь вместе с прилежащими сосудами. В таких местах образуются *сосудистые сплетения* желудочков мозга, продуцирующие спинномозговую жидкость. Полости мозговых пузырей преобразуются в *желудочки мозга*, а просвет нервной трубки — в центральный канал спинного мозга. В процессе дальнейшего развития мозга из пяти мозговых пузырей образуются отделы мозга — продолговатый, мост, мозжечок, средний, промежуточный, конечный.

Масса головного мозга у взрослого человека колеблется от 1100 до 2000 г. В среднем она равна у мужчин 1394 г, у женщин — 1245 г. Эта разница обусловлена общей меньшей массой тела у женщин. У головного мозга выделяют *мозговой ствол с мозжечком* и *полушария большого мозга*, которые накрывают остальные части мозга спереди, сверху и с боков (рис. 2.4). Полушария отделены друг от друга *продольной щелью большого мозга*. В глубине этой щели находится *мозолистое* тело, которое соединяет оба полушария. Затылочные доли отделены от мозжечка *поперечной щелью большого мозга*.

На верхнелатеральной, медиальной и нижней (базальной) поверхностях полушарий большого мозга видны борозды. Глубокие борозды разделяют полушария на доли (*лобную, теменную, височную, затылочную*), мелкие борозды отделяют более узкие участки — *извилины*. На нижней поверхности находятся выступающие вперед лобные доли, по бокам расположены височные доли. В средней части между височными долями видна нижняя поверхность промежуточного, среднего, продолговатого мозга, переходящего в спинной мозг. По бокам от моста и продолговатого мозга выступает нижняя поверхность полушарий мозжечка (рис. 2.5).

На нижней поверхности (основании) головного мозга видны следующие анатомические структуры: в обонятельных бороздах лобных долей располагаются обонятельные луковицы, которые кзади перехо-

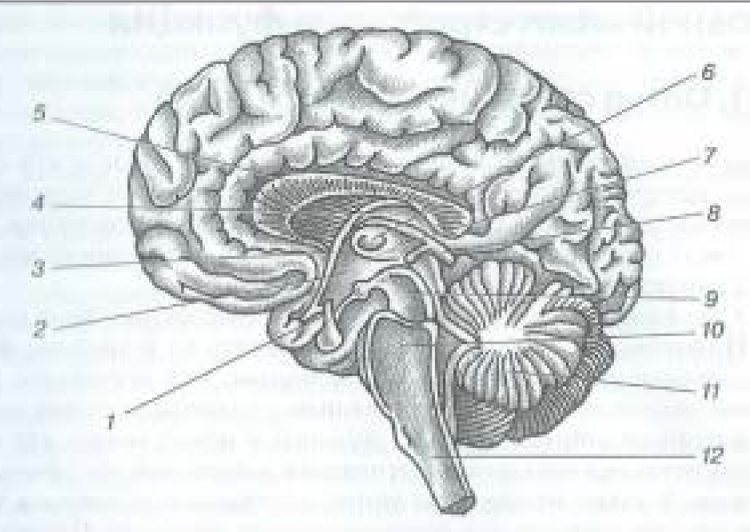


Рис. 2.4. Медиальная поверхность головного мозга на срединном разрезе: *1 — гипоталамус*; *2 — полость третьего желудочка*; *3 — передняя* (*белая*) *спайка*; *4 — свод мозга*; *5 — мозолистое тело*; *6 — межталамическое сращение*; *7 — таламус*; *8 — эпиталамус*; *9 — средний мозг*; *10 — мост*; *11 — мозжечок*; *12 — продолговатый мозг*

дят в обонятельные тракты и обонятельные треугольники. К обонятельным луковицам подходит пара обонятельных нервов.

Сзади от обонятельных треугольников с обеих сторон видно переднее продырявленное вещество, через которое в глубь мозга проходят кровеносные сосуды. Между обоими участками продырявленного вещества расположен перекрест зрительных нервов. Кзади от зрительного перекреста находится серый бугор, переходящий в воронку, соединенную с гипофизом, а позади от серого бугра — два сосцевидных (мамиллярных) тела. Эти образования принадлежат промежуточному мозгу — гипоталамусу. За гипоталамусом следуют ножки мозга (средний мозг), а за ними в виде поперечного валика мост мозга. Между ножками мозга открывается межножковая ямка, дно которой продырявлено — заднее продырявленное вещество. Лежащие по бокам от продырявленного вещества ножки мозга соединяют мост с полушариями большого мозга. На внутренней поверхности каждой ножки мозга возле переднего края моста выходит глазодвигательный нерв (III пара), а сбоку от ножки мозга — блоковый нерв (IV пара черепных нервов). От моста кзади и латерально расходятся толстые средние ножки мозжечка. В месте выхода средней ножки из нижней поверхности

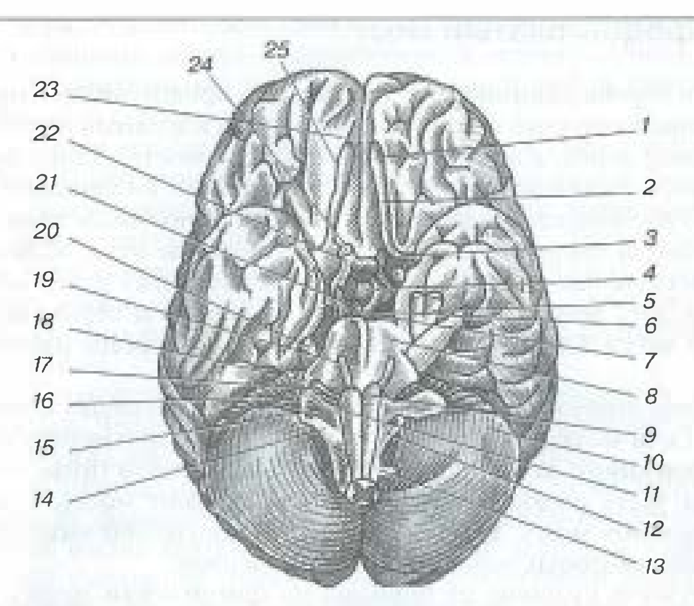


Рис. 2.5. Основание головного мозга; показаны места выхода корешков черепных нервов: *1 — обонятельная луковица; 2 — обонятельный тракт; 3 — переднее продырявленное вещество; 4 — серый бугор; 5 — зрительный тракт; 6 — сосцевидные тела; 7 — тройничный узел; 8 — заднее продырявленное вещество; 9 — мост; 10 — мозжечок; 11 — пирамида; 12 — олива; 13 — спинномозговой нерв; 14 — подъязычный нерв; 15 — добавочный нерв; 16 — блуждающий нерв; 17 — языкоглоточный нерв; 18 — преддверно-улитковый нерв; 19 — лицевой нерв; 20 — отводящий нерв; 21 — тройничный нерв; 22 — блоковый нерв; 23 — глазодвигательный нерв; 24 — зрительный нерв; 25 — обонятельная борозда*

моста виден тройничный нерв (V пара). Кзади от моста расположен продолговатый мозг. Из поперечной борозды, отделяющей продолговатый мозг от моста, медиально выходит отводящий нерв (VI пара), а латеральнее — лицевой нерв (VII пара черепных нервов). По бокам от срединной борозды продолговатого мозга видны продольные утолщения — *пирамиды*, а сбоку от каждой из них находится *олива* — складчатая масса серого вещества. Из борозды позади оливы из продолговатого мозга выходят последовательно еще три пары черепных нервов, а между пирамидой и оливой — последняя, XII пара черепных нервов.

О функциях черепных нервов будет сказано ниже, при описании тех отделов головного мозга, в которых располагаются ядра этих нервов.

2.3.2. Продолговатый мозг

В полости черепа спинной мозг переходит в продолговатый мозг, нижней границей которого считают место выхода корешков первого спинномозгового нерва, а верхней — задний край моста. Длина продолговатого мозга составляет около 3—4 см (рис. 2.6), на передней поверхности его расположена медиальная борозда, а по бокам этой борозды располагаются пирамидные тракты — важнейшие пути, обеспечивающие произвольные движения. Волокна пирамидных путей соединяют кору большого мозга с ядрами черепных нервов и серым веществом спинного мозга. Сбоку от пирамиды с каждой стороны располагается олива.

Задняя поверхность продолговатого мозга частично закрыта мозжечком. Если мозжечок удалить, то открывается дно четвертого желудочка, названного за его форму *ромбовидной ямкой* (fossa rhoboidea). Передняя часть ромбовидной ямки принадлежит мосту, а задняя — продолговатому мозгу. Выступы на дне ромбовидной ямки образованы ядрами некоторых черепно-мозговых нервов.

С каждой стороны от борозды на поверхности продолговатого мозга имеются две выпуклости; там расположены клиновидное и неж-



Рис. 2.6. Схема продольного среза через мозжечок, ствол и промежуточный мозг

ное ядра, передаточные пункты для сенсорных трактов заднего канатика спинного мозга — клиновидного и нежного пучков.

Продолговатый мозг построен, как и любой другой отдел ЦНС, из белого и серого вещества.

Серое вещество продолговатого мозга представлено ядрами IX, X, XI, XII пар черепных нервов, олив, ретикулярной формации.

Белое вещество образовано нервными волокнами, составляющими соответствующие проводящие пути. Двигательные проводящие пути (нисходящие) располагаются в передних отделах продолговатого мозга, чувствительные (восходящие) лежат более дорзально (сзади). Дно оливы выполняет двигательную функцию и связано с мозжечком.

Продолговатый мозг выполняет проводящую и рефлекторную функции. Через него проходят все пути, соединяющие нейроны спинного мозга с высшими отделами головного мозга.

В центральной части продолговатого мозга начинается *ретикулярная формация ствола мозга* — скопление огромного числа на первый взгляд хаотично расположенных нейронов. Нейроны ретикулярной формации имеют связи со структурами переднего мозга — таламусом, гипоталамусом, лимбической системой, корой больших полушарий. Посылая импульсы в вышележащие структуры, нейроны ретикулярной формации поддерживают передний мозг в бодрствующем состоянии. Поражение этой области продолговатого мозга приводит к сонливости, потере сознания, летаргическому сну, потере памяти. Нисходящие пути от ретикулярной формации оканчиваются на двигательных нейронах передних рогов спинного мозга, участвуя в поддержании позы тела, обеспечении координации движений.

Центры продолговатого мозга. В продолговатом мозге располагаются скопления нейронов, выполняющих важнейшие функции жизнеобеспечения.

Дыхательный центр продолговатого мозга образован нейронами, способными периодически возбуждаться и посылать высокочастотные залпы импульсов к мотонейронам шейных и грудных сегментов спинного мозга, которые, в свою очередь, иннервируют дыхательные мышцы: диафрагму и межреберные. Эти мышцы сокращаются, и происходит вдох. Часть нейронов дыхательного центра, наоборот, усиливают выдох, их называют экспираторными. При повышении уровня углекислого газа в крови «вдыхательные» (инспираторные) нейроны начинают возбуждаться чаще, обеспечивая усиленные дыхательные движения и тем самым увеличивая доставку кислорода к тканям.

Во второй половине XIX в. русский гистолог, эмбриолог и физиолог Ф. В. Овсянников открыл в продолговатом мозге скопление нейронов, которое было названо *«циркуляторным»* или *сосудодвига-*

тельным центром. Нейроны этого центра, действуя через вегетативную нервную систему, поддерживают просвет артериальных сосудов, а тем самым и артериальное давление в пределах физиологической нормы. Искусственное раздражение нейронов передней части этого центра приводит к повышению давления крови и учащению сердцебиений, а раздражение задней части сосудодвигательного центра — к снижению артериального давления и урежению сердцебиений.

Активность нейронов ядер черепных нервов, располагающихся в продолговатом мозге, обеспечивает такие важные физиологические процессы, как слюноотделение, сосание, жевание, глотание, а также защитные рефлексы: чихание, кашель, рвота, слезоотделение, мигание.

Вестибулярные ядра продолговатого мозга дают начало преддверно-спинномозговому тракту, который необходим для поддержания равновесия, позы «стояния».

Важность центров, располагающихся в продолговатом мозге, делает понятной опасность любого повреждения этой области нервной системы для жизни человека.

Выше продолговатого мозга располагается мост, а кзади от него находится мозжечок.

2.3.3. Мост

Мост (варолиев мост) имеет вид лежащего поперечно утолщенного валика, от латеральной стороны которого справа и слева отходят *средние мозжечковые ножки*. Задняя поверхность моста, прикрытая мозжечком, как и задняя поверхность продолговатого мозга, участвует в образовании ромбовидной ямки. Передняя поверхность внизу образует четкую границу с продолговатым мозгом, а вверху мост граничит с ножками мозга (см. рис. 2.4). На фронтальном разрезе через мост видны две его части: передняя (основная, базилярная) и задняя (покрышка).

В покрышке располагается ретикулярная формация, залегают ядра V, VI, VII, VIII пар черепных нервов, проходят восходящие проводящие пути.

Передняя (базилярная) часть моста состоит из нервных волокон, образующих проводящие пути, среди которых находятся ядра. Проводящие пути базилярной части связывают кору большого мозга со спинным мозгом, с двигательными ядрами черепных нервов и с корой полушарий мозжечка. Между нервными волокнами проводящих путей залегают *собственные ядра моста*. На границе между обеими частями моста лежит *трапециевидное тело*, образованное поперечно идущими волокнами проводящего пути слухового анализатора.

Задняя поверхность моста и продолговатого мозга служит дном четвертого желудочка, который по своему происхождению является полостью *ромбовидного мозга* (заднего мозгового пузыря). Четвертый желудочек книзу продолжается в узкий центральный канал спинного мозга, а кверху — в водопровод мозга — узкую полость среднего мозга. Дно четвертого желудочка, как уже было отмечено выше, называется ромбовидной ямкой. Верхние стороны ямки ограничивают верхние мозжечковые ножки, а нижние стороны образованы нижними мозжечковыми ножками. Срединная борозда делит дно ромбовидной ямки на две симметричные половины.

В толще ромбовидной ямки залегают ядра V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII пар черепных нервов. Чувствительные ядра черепных нервов располагаются латерально. Медиальнее их лежат вегетативные ядра, а наиболее медиально — двигательные.

Крыша четвертого желудочка вверху образована верхним *мозговым* парусом, натянутым между верхними мозжечковыми ножками. Задне-нижняя часть крыши образуется нижним мозговым парусом, который прикрепляется к дольке мозжечка, а также сосудистой основой четвертого желудочка, пополняющей нижний мозговой парус. Паруса, соединяясь вверху, образуют угол (купол, шатер), который вдается в мозжечок. Через три отверстия в крыше полость четвертого желудочка сообщается с подпаутинным пространством. Спинномозговая жидкость оттекает из четвертого желудочка в подпаутинное (подоболочечное) пространство. В толще сосудистой основы четвертого желудочка имеется его сосудистое сплетение, продуцирующее спинномозговую жидкость. Над четвертым желудочком, являющимся по существу полостью моста и продолговатого мозга (ромбовидного мозга — в эмбриогенезе), находится мозжечок, или, как его называют, «малый мозг».

Как и другие стволовые отделы головного мозга, мост выполняет проводящую функцию, а также участвует в реализации сенсорных функций ЦНС, регуляции вегетативных параметров организма, обеспечении движений.

На всем протяжении задней части моста обнаруживается ретикулярная формация, являющаяся продолжением ретикулярной формации продолговатого мозга. В центральной части моста находятся ядра шва, в нейронах которых вырабатывается один из важнейших медиаторов мозга — *серотонин*. На дне IV желудочка расположено скопление нейронов, образующее так называемое *голубое пятно*. Это ядро является главным скоплением нейронов, синтезирующих и выделяющих медиатор — *норадреналин*.

Продолговатый мозг и мост выполняют важнейшие функции. В чувствительные ядра черепных нервов, расположенные в этих отде-

лах мозга, поступают нервные импульсы от кожи головы, слизистых оболочек рта и полости носа, глотки и гортани, от органов пищеварения и дыхания, от органов слуха, вестибулярного аппарата, сердца и сосудов.

В мосте расположены два скопления нейронов, имеющих отношение к регуляции дыхания. Они управляют активностью дыхательного центра продолговатого мозга. Первый, называемый пневмотоксическим, тормозит респираторную активность, а второй отвечает за тонические влияния на нейроны дыхательного центра продолговатого мозга. Кроме того, структуры варолиева моста, расположенные в ретикулярной формации, участвуют в управлении тонусом стенок кровеносных сосудов, учащая импульсацию при повышении артериального давления.

Из ретикулярной формации моста идут влияния, изменяющие состояние мотонейронов спинного мозга и нейронов мозжечка (по ретикулоспинальному и мосто-мозжечковому пути соответственно). Эти влияния необходимы для осуществления рефлексов поддержания равновесия и позы, а также управления произвольными движениями.

Благодаря влияниям из двигательных ядер черепных нервов на мускулатуру головы обеспечивается мимика, артикуляция, движение глаз, жевание.

2.3.4. Средний мозг

Средний мозг, так же как продолговатый и варолиев мост, относят к структурам ствола мозга. Средний мозг занимает место выше моста и перешейка ромбовидного мозга. К среднему мозгу относятся ножки мозга, а также крыша среднего мозга (рис. 2.6, 2.7).

Ножки мозга — это белые округлые тяжи, выходящие из моста и направляющиеся вперед и вверх к полушариям большого мозга. Между ножками мозга снизу расположена *межножковая ямка*, на дне которой видно *заднее продырявленное вещество*. На медиальной поверхности каждой ножки выходит глазодвигательный нерв (III пара черепных нервов). Каждая ножка состоит из *покрышки и основания*, границей между ними является *черное вещество* (черная субстанция). Цвет этого вещества зависит от наличия пигмента меланина в его нервных клетках. *Основание ножки мозга* образовано нервными волокнами двигательных пирамидных путей, идущими от коры большого мозга к двигательным ядрам моста продолговатого и спинного мозга. *Покрышка ножек* мозга содержит восходящие (чувствительные) проводящие пути, направляющиеся к таламусу, а также скопления серого вещества — крупные и мелкие ядра.

Самыми крупными являются *красные ядра*, от них начинается двигательный красноядерно-спинномозговой (руброспинальный) путь. Кроме того, в покрышке располагаются *ретикулярная формация* и *ядро дорзального продольного пучка* (*промежуточное ядро*).

В крыше среднего мозга различают *пластинку крыши* (*четверохолмие*), состоящую из четырех возвышений — *холмиков*. Два *верхних холмика* содержат подкорковые центры зрительного анализатора, а два *нижних* являются подкорковыми центрами слухового анализатора. От каждого холмика по сторонам к промежуточному мозгу отходят ручки. *Ручка верхнего холмика* направляется к латеральному коленчатому телу метаталамуса, *ручка нижнего холмика* идет к медиальному коленчатому телу.

Полостью среднего мозга является *водопровод мозга* — узкий канал, который соединяет третий и четвертый желудочки мозга. Сверху над водопроводом лежит пластинка крыши среднего мозга, дном служит покрышка ножек мозга. Длина водопровода около 1,5 см. Вокруг водопровода располагается *центральное серое вещество*, в котором



Рис. 2.7. Схема поперечного среза через средний мозг

заложены двигательные ядра III и IV пар черепных нервов, ретикулярная формация, непарное срединное (межножковое) ядро и ядро среднемозгового пути тройничного нерва.

Ядра III нерва располагаются под верхними холмиками четверохолмия; ядра IV нерва — под нижними холмиками, IV нерв является единственным черепным нервом, выходящим на задней поверхности мозга (под нижними холмиками).

Через средний мозг проходят все восходящие пути к вышележащим отделам мозга: таламусу (медиальная петля, спинно-таламический путь), большому мозгу и мозжечку.

К нисходящим путям среднего мозга относятся пирамидные пути, в составе которых проходят тракты от нейронов коры больших полушарий к различным структурам ствола головного мозга, мосту и спинному мозгу.

Ядра бугров четверохолмия являются подкорковыми центрами анализа зрительных и слуховых сигналов, приходящих в мозг от рецепторов соответствующих анализаторов.

Верхние бугры четверохолмия — первичные зрительные центры, их нейроны реагируют на объекты, быстро передвигающиеся в поле зрения. Основные функции нейронов верхних бугров — управление направлением взгляда и приведение зрительной системы в состояние повышенной готовности при сильных зрительных стимулах. ***Нижние бугры четверохолмия*** — центры первичной обработки слуховых стимулов. Нейроны этих центров реагируют на сильные резкие звуки, приводя слуховую систему в состояние повышенной готовности.

Чувствительные, двигательные и вегетативные ядра среднего мозга участвуют в важнейших рефлекторных актах. Ядра верхних и нижних холмиков являются центрами запуска различного рода движений, возникающих под влиянием зрительных и слуховых импульсов. От ядер этих холмиков берет начало проводящий путь, заканчивающийся на клетках передних рогов спинного мозга.

В результате с участием нейронов среднего мозга осуществляется сложный, жизненно необходимый сторожевой рефлекс, смысл которого заключается в увеличении тонуса сгибательных мышц и, напротив, уменьшении тонуса разгибательных мышц при неожиданном сильном воздействии на организм зрительных или слуховых раздражителей. Этот рефлекс подготавливает организм к резким движениям — нападению на потенциального врага или добычу или, наоборот, бегству от более сильного противника.

В среднем мозге расположены важнейшие скопления нейронов, выполняющие двигательные функции, — красное ядро и черная субстанция. Нейроны красного ядра вместе с нейронами мозжечка участвуют в поддержании тонуса мышц и координации позы тела. При

разрушении красного ядра патологически возрастает тонус мышц — разгибателей конечностей. Нейроны черной субстанции содержат в качестве медиатора дофамин, аксоны этих нейронов проходят в структуры переднего мозга. Когда человек хочет сделать какое-либо произвольное движение, то за несколько сотых долей секунды до этого движения возбуждаются нейроны черной субстанции, направляя по своим аксонам импульсы к базальным ядрам больших полушарий.

2.3.5. Мозжечок

Мозжечок вместе с мостом образуют задний мозг, располагаясь в задней черепной ямке под затылочными долями больших полушарий головного мозга. Со средним мозгом, мостом и продолговатым мозгом мозжечок соединяется тремя парами ножек. Масса мозжечка составляет 130—150 г, причем у мужчин его масса несколько больше, чем у женщин.

Строение мозжечка до какой-то степени повторяет строение головного мозга. Мозжечок образован наиболее древней структурой — непарным серединным червем и двумя полушариями.

Поверхности полушарий и червя разделяют поперечные параллельные *борозды* (*щели*), между которыми расположены узкие и длинные *листки мозжечка*. Благодаря этому его поверхность у взрослого человека составляет в среднем 850 см^2. У мозжечка различают *верхнюю и нижнюю поверхности*, между которыми по заднему краю проходит глубокая горизонтальная шель. В боковых отделах *горизонтальная щель* берет начало у места вхождения в мозжечок его средних ножек. Группы листков, разделенные глубокими бороздами, образуют *дольки мозжечка*. Поскольку борозды мозжечка сплошные и переходят с червя на полушария, каждая долька червя связана с правой и левой стороны с дольками полушарий. На разрезе мозжечок состоит из серого и белого вещества. Серое вещество (*кора мозжечка*) находится на поверхности и тонким слоем (1—2,5 мм) покрывает белое вещество. Белое вещество находится внутри мозжечка.

У коры мозжечка три слоя: наружный — *молекулярный*, средний — *ганглионарный* (*слой грушевидных нейронов*) и внутренний — *зернистый*. В молекулярном и зернистом слоях залегают в основном мелкие нейроны. Крупные грушевидные нейроны (клетки Пуркинье), размером до 40 мкм, располагаются в среднем слое в один ряд. Это эфферентные нейроны коры мозжечка. Их аксоны направляются к нейронам ядер мозжечка, а дендриты располагаются в поверхностном молекулярном слое. Остальные нейроны коры мозжечка являются вставочными, ассоциативными, которые передают импульсы грушевидным нейронам. В толще белого вещества мозжечка имеются скопления серого вещества — парные ядра. Самое крупное, *зубчатое ядро* распо-

ложено в пределах полушария мозжечка и получает сигналы от клеток Пуркинье новой коры мозжечка. Медиальнее зубчатого ядра лежит *пробковидное*, еще медиальнее — *шаровидное*, которые объединяют в промежуточное ядро мозжечка, получающее проекции от его старой коры. Наиболее медиально находится *ядро шатра*, связанное с клетками Пуркинье древней коры мозжечка.

К мозжечку направляются восходящие (чувствительные) проводящие пути, по которым идут импульсы от мышц, сухожилий, капсул суставов, связок (спинно-мозжечковые пути, а также волокна от чувствительных ядер тройничного нерва). В мозжечок проходят также импульсы от вестибулярных ядер, из коры полушарий большого мозга (через собственные ядра моста), а также из олив. Из мозжечка выходят пучки нервных волокон ко многим отделам ЦНС.

Задача коры мозжечка, по-видимому, заключается в препятствии длительной циркуляции импульсов по двигательным нейронным цепям.

Имея обширные нервные связи с различными отделами мозга, мозжечок участвует в регуляции движений, делает их плавными, точными, целенаправленными, координируя активность нейронов двигательной зоны коры больших полушарий и мотонейронов спинного мозга.

При этом древняя кора связана с поддержанием равновесия; старая кора и промежуточные ядра — со сгибанием и разгибанием конечностей и локомоцией; новая кора и зубчатые ядра — с тонкими движениями кисти и пальцев. При повторении движений нейроны мозжечковых структур запоминают последовательность и соотношение процессов возбуждения и торможения, и в результате те движения, которые исходно осуществлялись произвольно и требовали контроля коры больших полушарий, превращаются в автоматизированные, т. е. происходит двигательное обучение.

При повреждении мозжечка нарушается распределение тонуса мышц — сгибателей и разгибателей; движения становятся несоразмерными, резкими, размашистыми. Нарушается анализ сигналов от рецепторов мышц и сухожилий, страдают вегетативные функции органов сердечно-сосудистой системы, пищеварительных и других органов.

2.3.6. Промежуточный мозг

Промежуточный мозг расположен выше среднего мозга, под мозолистым телом. Он включает в себя таламус, эпиталамус, метаталамус, субталамус и гипоталамус. Промежуточный мозг — самый крупный отдел ствола мозга. Он развивается из второго мозгового пузыря и включает в себя структуры, окружающие третий мозговой желудочек.

Дно желудочка образует гипоталамус, боковые стенки — таламус или зрительный бугор, а также метаталамус, крышу — эпиталамус, содержащий в своем составе железу внутренней секреции — эпифиз (шишковидное тело), который располагается в углублении между верхними буграми четверохолмия среднего мозга (см. рис. 2.6).

Таламус (зрительный бугор) — парный, яйцевидной формы, образован главным образом серым веществом. Таламус является подкорковым центром всех видов чувствительности: болевой, температурной, тактильной и др. (за исключением обонятельной). Медиальная и дорзальная поверхности таламуса свободны, поэтому хорошо видны на разрезе мозга. Передняя (нижняя) поверхность таламуса сращена с гипоталамусом, латеральная — прилежит к внутренней капсуле. Передний конец (*передний бугорок*) таламуса заострен, задний (*подушка*) закруглен. Медиальная поверхность правого и левого таламусов, обращенных друг к другу, образует боковые стенки полости промежуточного мозга — третьего желудочка, они соединены между собой *межталамическим сращением*. Часть промежуточного мозга, расположенная ниже таламуса и отделенная от него гипоталамической бороздой, составляет *субталамус*. Сюда продолжаются покрышки ножек мозга, здесь заканчиваются красные ядра и черное вещество среднего мозга.

Эпиталамус включает *шишковидное тело*, *поводки и треугольники поводков*. Шишковидное тело (эпифиз) является железой внутренней секреции. Он как бы подвешен на двух поводках, соединенных между собой спайкой, и связан с таламусом посредством треугольников поводков.

Метаталамус образован парным и *медиальным и латеральным коленчатыми телами*, лежащими позади каждого таламуса. *Медиальное коленчатое тело* находится позади подущки таламуса, оно является, наряду с нижними холмиками пластинки крыши среднего мозга (четверохолмия), подкорковым центром слухового анализатора. *Латеральное коленчатое тело* расположено книзу от подушки, оно вместе с верхними холмиками пластинки крыши является подкорковым центром зрительного анализатора.

Ядра коленчатых тел связаны проводящими путями с корковыми центрами зрительного и слухового анализаторов.

Третий желудочек — полость промежуточного мозга представляет собой узкое, расположенное в сагиттальной плоскости щелевидное пространство, ограниченное с боков медиальными поверхностями таламусов. Нижнюю стенку третьего желудочка образует гипоталамус, спереди находятся столбы свода, *передняя* (белая) *спайка*, сзади — *задняя* (эпиталамическая) *спайка*. Верхнюю стенку желудочка составляет сосудистая основа третьего желудочка, в которой залегает его сосудистое сплетение. Над сосудистой основой располагается свод моз-

га, а над ним лежит *мозолистое тело* (большая спайка мозга). Полость третьего желудочка кзади переходит в водопровод среднего мозга, а спереди по бокам через межжелудочковые отверстия он сообщается с боковыми желудочками.

Таламус и метаталамус являются самыми крупными подкорковыми центрами анализа информации, поступающей в мозг от рецепторов различных анализаторов, за исключением обонятельного. Латеральные коленчатые тела (зрительные центры), медиальные коленчатые тела (слуховые центры), вентробазальные ядра (соматосенсорная чувствительность) и другие ядра у многих позвоночных, например рептилий, представляют собой высшие центры соответствующих видов чувствительности. У млекопитающих в этих ядрах происходит анализ информации и передача информации в соответствующие зоны коры больших полушарий.

Неспецифические ядра таламуса (передние и задние паравентрикулярные, медиальное центральное и др.) модулируют те участки коры головного мозга, которые в данный момент заняты анализом поступающей сенсорной информации. Неспецифические ядра таламуса играют большую роль в регуляции цикла «сон—бодрствование». Ассоциативные ядра таламуса и метаталамуса (дорзальное медиальное, заднее латеральное, медиальное вентральное и др.), получая афферентные импульсы от других (чаще специфических) ядер, передают сигналы к ассоциативным зонам коры больших полушарий: теменной доле и лобной доле.

Кроме того, в вентральных ядрах таламуса располагается небольшая группа нейронов, спонтанная ритмическая активность которых служит эталоном отсчета внутреннего времени организма. В середине XIX в. были сделаны попытки электролитического разрушения дорзомедиальных ядер у больных шизофренией с целью ликвидации у них неправильной оценки окружающей действительности: страхов, галлюцинаций и смягчения симптомов депрессии. Успех достигался у 50% пациентов, но у некоторых из них изменилась субъективная оценка течения времени.

Вентральная область таламуса — *центр болевой чувствительности*. От болевых рецепторов импульсы достигают промежуточного мозга по латеральному спинно-таламическому тракту, активируя соответствующие нейроны и вызывая субъективные болевые ощущения. По-видимому, с этими областями таламуса связаны так называемые фантомные боли в ампутированных конечностях.

Среди чувствительных ядер таламуса, вероятно, есть и релейные моторные структуры, участвующие в осуществлении таких сложных двигательных рефлексов, как сосание, жевание, глотание, смех. В этих ядрах происходит переключение сигналов, идущих от мозжечка и

бледного шара к моторным зонам коры больших полушарий. К моторным ядрам таламуса принадлежат переднее вентральное, латеральное вентральное, субталамическое ядро и др.

В промежуточном мозге и других отделах ствола мозга выделяют *ретикулярную формацию* — скопления нейронов (мелкие и крупные ядра) и отдельные нервные клетки с их многочисленными связями между собой и с другими нервными центрами головного и спинного мозга. Нервные импульсы, идущие к коре большого мозга по экстероцептивным (от внешних покровов тела), проприоцептивным (от органов опорно-двигательного аппарата) и интероцептивным (от внутренних органов, сосудов) проводящим путям, имеют в стволе мозга ответвления к клеткам ретикулярной формации. Эти импульсы поддерживают структуры ретикулярной формации в постоянном тоническом возбуждении. От нервных клеток ретикулярной формации к коре больших полушарий, подкорковым ядрам и в спинной мозг также идут проводящие пути. По этим неспецифическим проводящим путям ретикулярная формация влияет на многие центры головного и спинного мозга, усиливая или тормозя их функции. На кору полушарий большого мозга ретикулярная формация оказывает активирующее действие, поддерживая ее в состоянии бодрствования. Кора, в свою очередь, регулирует функции, активность ретикулярной формации.

При поражении таламуса появляются сильные головные боли, нарушается сон и усиливается или уменьшается общая чувствительность, движения становятся несоразмерными, не очень точными.

В состав всех отделов ЦНС входят скопления нейронов, участвующих в регуляции вегетативных функций. Однако главное место среди высших вегетативных центров занимает гипоталамус, представляющий собой вентральную часть промежуточного мозга и располагающийся кпереди ножек мозга. Он включает ряд структур, которые имеют различное строение: сосцевидные тела, серый бугор, зрительный перекрест.

Сосцевидные тела располагаются кпереди от заднего продырявленного вещества среднего мозга и образованы серым веществом, покрытым тонким слоем белого вещества. Между сосцевидными телами сзади и зрительным перекрестом спереди находится *серый бугор*, который по бокам ограничен *зрительными трактами*. Серый бугор представляет собой тонкую пластинку серого вещества на дне третьего желудочка, которая вытянута книзу и кпереди и образует *воронку*. Конец воронки переходит в гипофиз — железу внутренней секреции, расположенную в гипофизарной ямке костного турецкого седла. *Зрительный перекрест*, находящийся впереди серого бугра, продолжается кпереди в зрительные нервы, кзади и латерально — в *зрительные тракты*, которые достигают правого и левого латеральных коленчатых тел.

Гипоталамус. В сером веществе гипоталамуса располагаются скопления нервных клеток. Эти скопления получили название ядер. В передней области гипоталамуса находятся *супраоптическое* (*надзрительное*) и *паравентрикулярное* (*околожелудочковое*) *ядра*. В задней части гипоталамуса наиболее крупными ядрами являются *медиальное и латеральное ядра* в каждом сосцевидном теле, *заднее гипоталамическое ядро*. В сером бугре и околобугристой области располагаются *серобугорные ядра, ядро воронки* и др. Ядра гипоталамуса имеют сложную систему связей с другими отделами мозга и с гипофизом, через которые они могут вызывать комплексы вегетативных реакций разной направленности и силы. Раздражение ядер гипоталамуса изменяет ритм работы сердца и артериальное давление, температуру тела, уровень глюкозы в плазме крови, просвет зрачков, секрецию пищеварительных желез, потоотделение и т. д.

Гипоталамус является также центром регуляции эндокринных функций, он объединяет нервные и эндокринные регуляторные механизмы в общую нейроэндокринную систему, координирует нервные и гормональные механизмы функций внутренних органов.

В гипоталамусе имеются нейроны обычного типа и *нейросекреторные клетки*, они трансформируют нервный импульс в нейрогормональный. Гипоталамус образует с гипофизом единый функциональный комплекс — *гипоталамо-гипофизарную систему*, в которой гипоталамус играет регуляторную роль, а в гипофизе — эффекторную.

Таким образом, гипоталамус является связующим звеном между нервной системой и эндокринным аппаратом.

В среднем гипоталамусе залегают нейроны, которые воспринимают все изменения, происходящие в крови и спинномозговой жидкости (температуру, солевой состав, наличие гормонов). Задняя область гипоталамуса функционально связана с терморегуляцией и оборонительным поведением (латеральные и медиальные ядра сосцевидных тел, заднее гипоталамическое ядро). В других частях гипоталамуса расположены центры, связанные с половым, родительским, пищевым и другими типами поведения.

В нейронном отношении ядра гипоталамуса составляют переднюю (верхнюю) часть ретикулярной формации ствола мозга.

В гипоталамусе, являющемся высшим подкорковым центром вегетативной нервной системы, расположены ядра, обеспечивающие постоянство внутренней среды организма, регуляции белкового, углеводного, жирового и водно-солевого обмена, терморегуляции (теплового режима). В передних отделах гипоталамуса расположены парасимпатические центры, раздражение которых вызывает усиление моторики кишки, секреции желез органов пищеварения, замедление сокращений сердца. В задних отделах гипоталамуса находятся симпатические центры, при активации которых учащается и усиливается сердцебиение, суживаются кровеносные сосуды, повышается температура тела.

2.3.7. Конечный мозг

Конечный мозг — самый крупный отдел головного мозга человека как по объему, так и по числу нейронов. Он состоит из правого и левого полушарий большого мозга и соединяющих их волокон, образующих мозолистое тело и другие спайки. Под мозолистым телом располагается *свод* в виде двух изогнутых тяжей, соединенных между собой спайкой в их средней части. Передняя часть свода, направленная вниз, образует столбы. Задняя уплощенная и расходящаяся в стороны часть получила название *ножек свода.* Кпереди от стволов свода находится поперечно расположенный пучок волокон — *передняя (белая) спайка.*

Впереди свода в сагиттальной плоскости располагается *прозрачная перегородка*, состоящая из двух параллельных пластинок серого вещества. Впереди и вверху эти пластинки соединяются с передней частью мозолистого тела. Между пластинками находится узкая щелевидная полость, содержащая небольшое количество жидкости. Каждая пластинка образует медиальную стенку переднего рога бокового желудочка.

Полушария большого мозга. Каждое полушарие большого мозга образовано серым и белым веществом. Периферическая часть полушария, покрытая бороздами и извилинами, образует *плащ*, покрытый тонкой пластинкой серого вещества — корой большого мозга. Под корой больших полушарий находится *белое вещество*, в глубине которого имеются крупные скопления серого вещества — *подкорковые ядра* (базальные ядра). Полостями полушарий большого мозга являются *боковые желудочки*, имеющие в центральной своей части передний рог, ведущий в лобную долю. В глубину затылочной доли ведет задний рог, от которого вниз и латерально отходит латеральный рог. Боковые желудочки соединены с третьим желудочком.

В каждом полушарии выделяют три поверхности — *верхнелатеральную* (выпуклую), *медиальную* (плоскую), обращенную к соседнему полушарию, и *нижнюю*, имеющую сложный рельеф, соответствующий неровностям внутреннего основания черепа. На поверхностях полушарий видны многочисленные углубления — *борозды* и разнонаправленные возвышения между бороздами — *извилины*. Форма, размеры и ориентация наиболее крупных извилин и борозд отличаются постоянством формы.

У каждого полушария выделяют пять долей: *лобную, теменную, затылочную, височную* и *островковую* (островок). Эти доли отделены друг от друга глубокими бороздами. *Центральная борозда* (*Роландова*) отделяет лобную долю от теменной, *латеральная борозда* (*Сильвиева*) — височную от лобной и теменной, *теменно-затылочная борозда* разделяет теменную и затылочную доли (рис. 2.8). Более мелкие борозды делят доли на извилины.

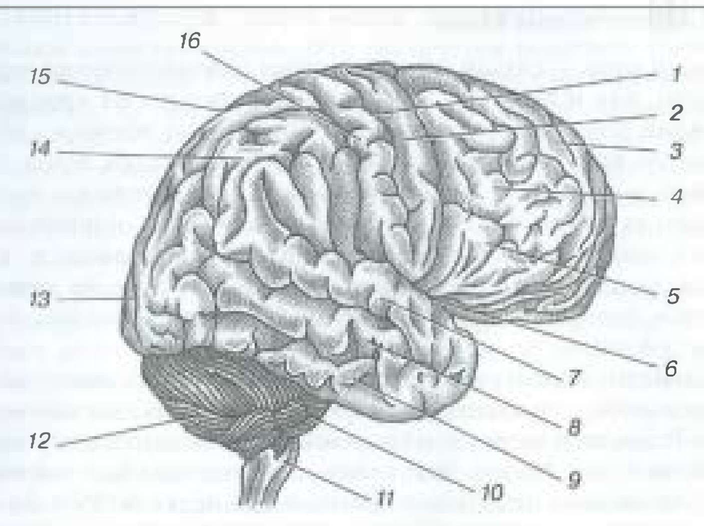


Рис. 2.8. Верхнебоковая поверхность полушария головного мозга: *1 — центральная борозда; 2 — прецентральная извилина; 3 — верхняя лобная извилина; 4 — средняя лобная извилина; 5 — нижняя лобная извилина; 6 — латеральная борозда; 7 — верхняя височная извилина; 8 — средняя височная извилина; 9 — нижняя височная извилина; 10 — мост; 11 — продолговатый мозг; 12 — мозжечок; 13 — затылочная доля; 14 — нижняя теменная долька; 15 — верхняя теменная долька; 16 — постцентральная извилина*

В лобной доле впереди и параллельно центральной борозде проходит *прецентральная борозда*, которая отделяет *прецентральную извилину*. От прецентральной борозды более или менее горизонтально проходят вперед две борозды, разделяющие *верхнюю*, *среднюю* и *нижнюю* лобные извилины. В теменной доле постцентральная борозда отделяет одноименную извилину. Горизонтальная внутритеменная борозда разделяет верхнюю и нижнюю теменные дольки. В затылочной доле имеется несколько извилин и борозд, из которых наиболее постоянной является поперечная затылочная борозда. У височной доли две продольные борозды — *верхняя* и *нижняя* — отделяют три височные извилины: *верхнюю, среднюю* и *нижнюю*.

В образовании медиальной поверхности полушария большого мозга принимают участие все его доли, кроме височной и островковой. Длинная дугообразной формы *борозда мозолистого тела* отделяет его от *поясной извилины*. Над поясной извилиной проходит *поясная борозда*, которая начинается кпереди и книзу от клюва мозолистого тела, поднимается вверх, поворачивается назад, вдоль борозды мозолистого тела. Кзади и книзу поясная извилина переходит в *пара-*

гиппокампальную извилину, которая уходит вниз и впереди заканчивается крючком, сверху парагиппокампальная извилина ограничена бороздой гиппокампа. Поясную извилину, ее перешеек и парагиппокампальную извилину объединяют под названием *сводчатой извилины*. В глубине борозды гиппокампа расположена *зубчатая извилина* и собственно гиппокамп.

Вверху на медиальной поверхности затылочной доли расположена *теменно-затылочная борозда*, отделяющая теменную долю от затылочной доли.

Нижняя поверхность полушария большого мозга имеет наиболее сложный рельеф. Спереди расположена нижняя поверхность лобной доли, позади нее — височный (передний) полюс и нижняя поверхность височной и затылочной долей, между которыми нет четкой границы. На нижней поверхности лобной доли параллельно продольной щели проходит *обонятельная борозда*, к которой снизу прилежит обонятельная луковица и обонятельный тракт, продолжающийся кзади в обонятельный треугольник. Между продольной щелью и обонятельной бороздой расположена прямая извилина. Латеральнее от обонятельной борозды лежат *глазничные* (*орбитальные*) *извилины*. На нижней поверхности височной доли *коллатеральная борозда* отделяет *медиальную затылочно-височную извилину* от парагиппокампальной. *Затылочно-височная борозда* отделяет *латеральную затылочно-височную извилину* от одноименной медиальной извилины.

Кора больших полушарий. Как уже говорилось, большие полушария мозга покрыты тонким слоем серого вещества (1,5—4,5 мм), вес которого составляет приблизительно 600 г, а поверхность благодаря многочисленным извилинам — 2200—2400 см^2. Для сравнения: площадь коры больших полушарий у кошки — 100 см^2. Количество нейронов в коре, по разным источникам, достигает 12—18 млрд, т. е. большинство нейронов ЦНС сосредоточено именно в этом отделе.

Строение и расположение нейронов в различных участках коры неодинаково, что определяет *цитоархитектонику коры*. Клетки более или менее одинаковой структуры располагаются в виде отдельных слоев (пластинок).

Тела нейронов образуют шесть слоев. Толщина слоев, характер их границ, размеры клеток, их количество в различных отделах новой коры варьируют. Снаружи расположен *молекулярный слой*, в нем залегают мелкие мультиполярные ассоциативные нейроны и множество волокон — отростков нейронов нижележащих слоев. Второй слой — *наружный зернистый* — образован множеством мелких мультиполярных нейронов. Третий слой — самый широкий, *наружный пирамидный слой*: содержит нейроны пирамидной формы, тела которых увеличиваются в направлении сверху вниз. Четвертый слой — *внутренний*

зернистый — образован мелкими нейронами звездчатой формы. В пятом слое — *внутреннем пирамидном*, который наиболее хорошо развит в прецентральной извилине, залегают крупные пирамидной формы клетки до 125 мкм величиной. В шестом слое — *полиморфном* — расположены нейроны различной формы и размеров.

В каждом клеточном слое, помимо нервных клеток, располагаются нервные волокна, приходящие из таламуса, а также соединяющие корковые зоны между собой. Строение и плотность их залегания также неодинаковы в различных отделах коры. Особенности распределения волокон в коре большого мозга определяют термином *«миелоархитектоника»*.

Мозолистое тело образовано поперечно-ориентированными волокнами (комиссуральными), соединяющими правое и левое полушария. У мозолистого тела выделяют переднюю его часть — *колено*, которое, истончаясь, переходит в клюв, продолжающийся книзу в *терминальную* (пограничную) *пластинку*. Сзади мозолистое тело утолщено, образует валик. Под мозолистым телом располагается *свод*, также состоящий из белого вещества. Свод представляет собой аксоны нейронов гиппокампа и имеет форму двух продольных плоских дуг, соединенных в средней их части поперечными волокнами (*спайкой свода*). Передняя часть свода поворачивает вниз, продолжается вниз, продолжается в округлые валики — *столбы свода*, которые уходят в гипоталамус и заканчиваются в сосцевидных телах. Сзади свод переходит в *ножки свода*, которые расходятся в стороны и опускаются вниз. Каждая ножка продолжается в *бахромку*, которая достигает нижнего рога бокового желудочка, где присоединяется к гиппокампу. Между нижней поверхностью колена и клюва мозолистого тела и столбами свода в сагиттальной плоскости расположены две *пластинки прозрачной перегородки*, ограничивающие по бокам ее узкую полость. Под средней частью свода, его телом находится третий желудочек — полость промежуточного мозга.



Рис. 2.9. Локализация базальных ядер (ганглиев). Вид спереди справа

Базальные ядра. В толще белого вещества каждого полушария большого мозга ближе к основанию располагаются скопления серого вещества, образующего отдельно лежащие базальные ядра (рис. 2.9). К базальным, подкорко-

вым ядрам, или узлам, относятся полосатое тело, состоящее из хвостатого и чечевицеобразного ядер, ограда.

Хвостатое ядро располагается латеральнее и выше от таламуса, отделено от него пограничной (терминальной) полоской. Ядро имеет *головку*, образующую латеральную стенку переднего рога бокового желудочка, тело, лежащее под теменной долей, и *хвост*, участвующий в образовании крыши нижнего рога бокового желудочка. *Чечевицеобразное ядро* расположено латеральнее хвостатого. У чечевицеобразного ядра выделяют внутреннюю его часть — *бледный шар* и наружную — *скорлупу*. Эти ядра (как и хвостатое) являются подкорковыми двигательными центрами. Между хвостатым ядром и таламусом медиально и чечевицеобразным ядром латерально располагается прослойка белого вещества — *внутренняя капсула*. Эта капсула образована основными восходящими и нисходящими проводящими путями головного мозга, соединяющими кору полушарий большого мозга со стволом и спинным мозгом. Латеральнее чечевицеобразного ядра находится узкая полоска белого вещества — *наружная капсула*, а за ней лежит тонкое ядро — ограда. Таким образом, ограда расположена в белом веществе полушария латеральнее чечевицеобразного ядра, между ним и корой островка. От коры островка ограда отделена прослойкой белого вещества, получившей название *самой наружной капсулы*.

Лимбическая система. К лимбической системе относят целый ряд структур. Слово «лимбус» означает по-латыни «край, кайма». Ранее полагали, что лимбические структуры лежат по краю белого вещества полушарий, отделяя их от стволовых образований. К лимбической системе относят некоторые зоны коры (гиппокамп, зубчатая извилина, поясная извилина, обонятельная кора, перегородка), а из подкорковых образований — мамиллярное тело гипоталамуса, переднее ядро таламуса, миндалевидный комплекс (рис. 2.10). Между структурами лимбической системы существуют многочисленные двусторонние связи, а также длинные пути в виде замкнутых кругов, по которым может циркулировать возбуждение. Наиболее тесные связи обнаружены между лимбической системой и лобными долями коры, а нисходящие пути направляются от нее к гипоталамусу и ретикулярной формации.



Рис. 2.10. Схема лимбической системы (правое полушарие)

2.3.8. Локализация функций в конечном мозге

2.3.8.1. Функции коры больших полушарий

Кора больших полушарий является высшим центром анализа всех видов раздражений, поступающих по проводящим путям из внешней и внутренней среды, в котором формируются осознаваемые ощущения. Вместе с тем в других областях коры расположены моторные центры, управляющие сложными произвольными движениями. Кора больших полушарий участвует в координации и регуляции всех функций организма.

В зависимости от вида выполняемых функций кору подразделяют на области: сенсорные, моторные и ассоциативные. В сенсорных областях осуществляется конечный этап анализа поступающей в мозг информации. Но при этом многие авторы считают, что все эти зоны коры построены по единому принципу: они состоят из колонок нейронов, которые пронизывают все ее слои. Такая колонка, или столбик, является основной функциональной единицей коры, и больше всего синаптических контактов осуществляется в вертикальной плоскости, хотя, конечно, существуют и многочисленные кортико-кортикальные связи, связывающие «столбики» нейронов между собой. По-видимому, обработка информации в коре производится в виде порций таким образом, что клетки коры выстраивают эти порции информации последовательно и иерархически. Одна группа нейронов проводит наиболее общий анализ поступающей информации, а затем сигналы передаются другими группами клеток, осуществляющих более детальный и глубокий анализ. По другой теории, информация анализируется по параллельным путям, при этом каждый путь анализирует определенный аспект чувствительного стимула (например, такие зрительные стимулы, как цвет или движение). Согласно этой теории, не исключается иерархическая обработка информации, однако существует также анализ по отдельным параллельным путям. По-видимому, в природе корковый анализ происходит с использованием обоих вариантов. Столбики нейронов не являются статичной структурой и могут в разные моменты участвовать в различных анализирующих системах, так как в коре непрерывно происходят значительные изменения активности.

В двигательных областях колонка не обеспечивает движение какой-то одной мышцы, а одномоментно управляет работой целого сустава.

В сенсорную кору информация приходит из специфических ядер таламуса (за исключением обоняния) и в каждой сенсорной зоне пространственно распределяется на экранной проекции. Каждая сенсорная зона включает в себя зоны первичной, вторичной и третичной проекции. Например, корковое представительство зрительного анали-

затора расположено в затылочной доле коры, и первичная зрительная кора представлена так называемым полем 17, или V_1. У человека эта зона находится на медиальной поверхности затылочной доли. Информация (таламические проекции) поступает от противоположного поля зрения (из-за перекреста). Повреждения области V_1 приводят к потере возможности воспринимать стимулы, приходящие из соответствующего участка сетчатки, хотя цветовое зрение обычно не нарушается.

По периферии поля V_1 располагается вторичная зона зрительной коры (поля 18, или V_2, и 19), окружая первичную область. Во вторичную зону информация поступает из латеральных коленчатых тел промежуточного мозга, поля 17 (V_1) и некоторых других областей новой коры. Повреждение этих полей вызывает нарушения сложных форм зрительного восприятия и процессов узнавания виденного ранее. При двустороннем повреждении поля 19 нарушается координация движения глаз, происходит зрительная дезориентация.

Третичные (ассоциативные) зрительные зоны 19 и 37 получают входы от V_1 и V_2 и располагаются по их периферии. В этих зонах, обозначаемых еще как V_5 и M, в большей степени представлена информация, идущая от клеток периферии сетчатки. Кроме того, их нейроны высокочувствительны к движению стимула, резким контрастам в изображении, излому линии, углам. Повреждение этой области влечет за собой невозможность воспринимать и осознавать движение предметов. Расположенная в пределах этих же полей область V_4 обеспечивает цветное зрение.

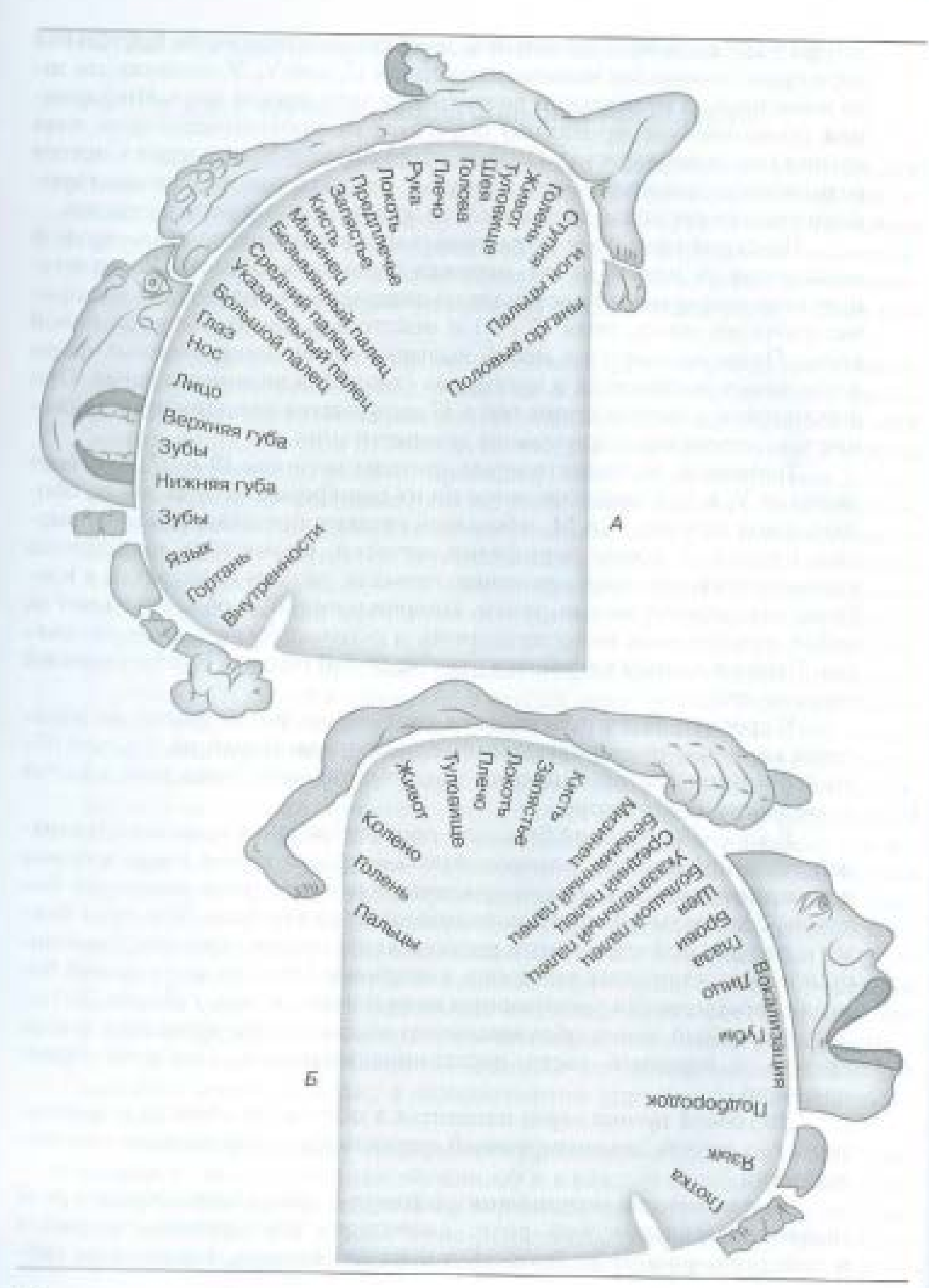
В средней части поверхности верхней височной извилины находится корковое представительство слухового анализатора, причем общий принцип его организации сходен с таковым представительства зрительного анализатора.

В коре центральной борозды, постцентральной извилины и верхней теменной дольки залегают *ядра коркового конца анализаторов проприоцептивной и общей чувствительности* (температурной, болевой, осязательной) противоположной стороны тела. При этом ближе к продольной щели мозга расположены области нижних конечностей и нижних отделов туловища, а наиболее близко к латеральной борозде проецируются рецепторные поля головы, языка, губ (рис. 2.11).

Корковый конец обонятельного анализатора находится в коре крючка и передней части парагиппокампальной извилины (древняя кора).

Вкусовой центр коры находится в островной области и контактирует с зоной, анализирующей тактильную чувствительность полости рта.

Анализаторы восприятия слуховых и зрительных образов речи (понимание слов чужой речи, словесного обозначения предметов и действий, узнавание букв, слов и их назначения, контроль за соб-


Ступня
Пальцы ног
Половые органы
Голень
Живот
Туловище
Шея
Голова
Плечо
Рука
Локоть
Предплечье
Запястье
Кисть
Мизинец
Безымянный палец
Средний палец
Указательный палец
Большой палец
Глаз
Нос
Лицо
Верхняя губа
Зубы
Нижняя губа
Зубы
Язык
Гортань
Внутренности
А
Кисть
Запястье
Локоть
Плечо
Туловище
Живот
Колено
Голень
Пальцы
Мизинец
Безымянный палец
Средний палец
Указательный палец
Большой палец
Шея
Брови
Глаза
Лицо
Губы
Вокализация
Подбородок
Язык
Глотка
Б

ственной устной и письменной речью) расположены вблизи от корковых центров зрения и слуха.

Речевые анализаторы у правшей находятся преимущественно в левом полушарии большого мозга, а у левшей — в правом полушарии.

Моторная (*двигательная*) *область коры* находится главным образом в прецентральной извилине и парацентральной дольке на медиальной поверхности полушария. В верхних участках прецентральной извилины расположены центры мышц нижних конечностей и самих нижних отделов туловища. В нижней части этой извилины у латеральной борозды находятся центры, регулирующие деятельность мышц лица и языка. Двигательные области каждого из полушарий связаны со скелетными мышцами противоположной стороны тела. При этом величина проекционных зон зависит не от размера органов или частей тела, а от их функционального значения (см. рис. 2.11).

Двигательный центр устной и письменной речи (артикуляция, произнесение и написание слов и предложений) находится в коре задне-нижних отделов лобной доли, возле общего двигательного центра (зона Брока).

Нервные клетки ассоциативных зон, которые также выделяют в коре полушарий большого мозга, не имеют прямых связей ни с органами чувств, ни с мышцами. Ассоциативные зоны выполняют связующие функции, они соединяют друг с другом различные области коры, объединяют поступающие в кору различного рода импульсы, формируют целостные поведенческие акты, логическое мышление, память (понимание прочитанного или устной речи, узнавание предметов и их назначение). При повреждении таких ассоциативных зон восприятие света или звука сохраняется, однако узнавание световых образов или звуковых ассоциаций нарушается. Человек может видеть буквы и не понимать, что они обозначают, слышит речь и не воспринимает значения слов. При нарушении ассоциативных зон коры большого мозга возможна потеря речи. Человек способен понимать речь, но сам говорить не может, разучивается писать, не может выполнять заученные движения написания букв, слов, не может выполнять другие, ранее привычные движения (застегивать пуговицы, зажигать спички). Основные ассоциативные области коры больших полушарий — это *теменная* (задняя и нижняя части теменной доли), *лобная* (лобная доля, кроме двигательной зоны) и *лимбическая* (поясная извилина). Каждая

Рис. 2.11. Схема чувствительного и двигательного гомункулусов по У. Пенфилду и Т. Расмуссену. Разрез полушарий во фронтальной плоскости: А — *проекция общей чувствительности в коре постцентральной извилины*; Б — *проекция двигательной системы в коре прецентральной извилины*

из них особенно важна соответственно для высших сенсорных функций (построение целостных сенсорных образов) и речи; высших двигательных функций, выбора и запуска поведенческих программ; памяти и эмоциональных составляющих поведения.

Неодинаковое значение правого и левого полушарий в выполнении различных функций. У правшей левое полушарие большого мозга играет большую роль в двигательных функциях, поскольку мышцы правой стороны тела иннервируются из левого полушария. Чувствительные импульсы из правой половины тела также поступают в левую половину полушария. В левом полушарии мозга у правшей находятся более развитые центры устной и письменной речи, словесного логического мышления. Правое полушарие обеспечивает конкретное, образное мышление, художественные способности. В правом полушарии лучше развиты чувствительные центры. Информация в структурах левого полушария обрабатывается последовательно, а в структурах правого — практически мгновенно создается целостный образ, поэтому художники преимущественно правополушарные люди, запоминающие зрительные образы быстро и четко. В левом полушарии хранится информация о крупных и важных признаках какого-либо объекта, а в правом — об индивидуальных особенностях и мелких деталях (рис. 2.12).

В то же время кора полушарий большого мозга, функционируя как единое целое, осуществляет процессы обработки чувствительной информации, формирует двигательные команды. Кора обеспечивает индивидуальное приспособление человека к изменяющимся условиям внутренней и окружающей (внешней) среды. Благодаря гибкой приспособляемости к постоянно изменяющейся обстановке организм человека сохраняет жизнеспособность и жизнедеятельность.

2.3.8.2. Функции базальных ядер

Базальные ядра, в состав которых функционально входит и черная субстанция среднего мозга, регулируют мышечный тонус, обеспечивают сложные автоматические двигательные акты, формируя и запечатлевая двигательные программы, контролируя направление и силу произвольных движений. Базальные ядра, как и мозжечок, являются частью экстрапирамидной системы. Эта система, контролирующая движения, носит такое название потому, что на пути к спинному мозгу минует пирамиды продолговатого мозга. Считается, что нейроны хвостатого ядра и скорлупы осуществляют торможение избыточной активности нейронов бледного шара, что позволяет осуществлять точные движения и обеспечивать максимальную экономичность сложных двигательных комплексов. Искусственное раздражение хвостатого ядра у животных мгновенно прекращает двигательные реакции различной направленности: пищедобывательные, оборонительные и другие, несмотря на их биологическую важность для животного. Хирурги-

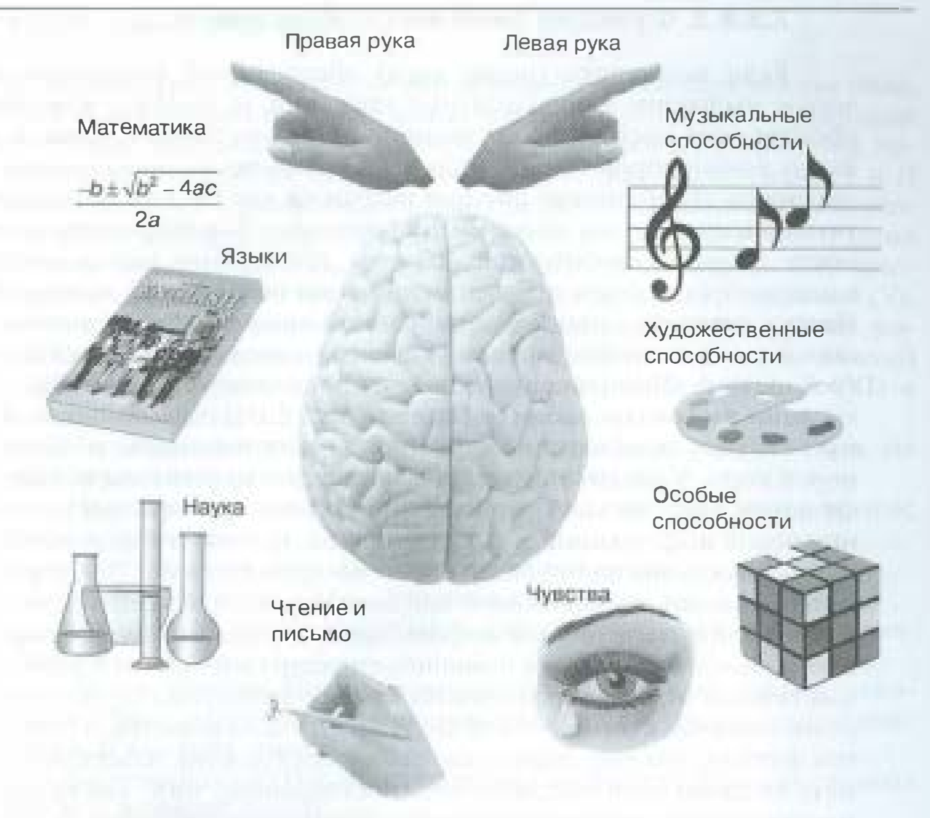


Рис. 2.12. Контроль полушарий головного мозга по отношению к интеллектуальным способностям (у человека-правши)

ческое или химическое разрушение путей, по которым информация от ассоциативных зон коры достигает неостриатума — черной субстанции — бледного шара — таламуса — двигательных зон коры, приводит к тяжелым расстройствам движений. Так, при болезни Паркинсона — тяжелом нейродегенеративном заболевании — постепенно разрушаются нейроны черной субстанции, вырабатывающие в качестве медиатора дофамин. В результате нарушения связи между базальными ядрами, а также другими структурами таламуса и коры возникают многочисленные нарушения движений: тремор рук, ног, а иногда век, языка и челюстей. Больной не может начать произвольное движение или закончить его. Мышцы напрягаются, мешая совершать мелкие движения. Мимические мышцы постепенно теряют подвижность, и лицо делается неподвижным. Наблюдаются затруднения при ходьбе. Интеллект у большинства больных сохраняется.

2.3.8.3. Функции лимбической системы

Если неокортекс (новая кора) обеспечивает формально-логическое мышление и произвольные движения, то лимбическая система обеспечивает настрой на ситуацию и организует вегетативное и эмоциональное сопровождение при эмоционально-мотивационной деятельности. Лимбическая система находится как бы между таламокортикальными входами внешней информации, и в результате деятельности отделов лимбической системы происходит выбор одной из альтернативных форм поведения и оценки последствий этого выбора. Иными словами, в результате выбранной поведенческой стратегии организм должен прийти в соответствие со своими мотивационными потребностями. Эмоциональное поведение регулируется благодаря циркуляции импульсов по кругу Папеца (рис. 2.13), связывающего в единую систему лимбические структуры с гипоталамусом и областями новой коры. У различных лимбических структур есть свои конкретные функции. Гиппокамп играет важнейшую роль в усвоении и запечатлении новой информации, т. е. запоминании, причем той формы памяти, которая доступна для произвольного воспроизведения. Эту форму памяти называют декларативной или эксплицитной. Вместе с тем хранение и воспроизведение той информации, которая была зафиксирована в виде «памятного следа» с помощью структур гиппокампа и парагиппокампальных отделов, производятся какими-то другими структурами, не относящимися к лимбической системе. Это доказывается, в частности, тем фактом, что при старческом слабоумии (болезнь Альцгеймера) память на давно произошедшие события сохранена, тогда как кратковременная память, запоминание новой информации нарушено.



Рис. 2. 13. Схема круга Папеца (пояснения в тексте)

Поражение поясной извилины снижает эмоциональность и людей, и животных, притупляет восприятие боли, снижает проявления агрессивности и двигательную активность.

Стимуляция ядер миндалевидного комплекса у животных или во время приступа височной эпилепсии у человека вызывает повышение агрессивности и страх. Если же миндалевидный комплекс разрушен, то наблюдается резкое снижение эмоциональности, отсутствие страха, апатичность. Люди с таким заболеванием не способны различить признаки страха на лице другого человека, дурашливы, смешливы, обладают повышенной сексуальностью.

2.4. Черепные нервы

Черепные нервы являются частью периферической нервной системы, и все 12 пар отходят от ствола мозга, покидая череп через специальные отверстия. Черепные нервы можно классифицировать по-разному, например по порядку их отхождения от мозга (рис. 2.14). Нервы I и II (*обонятельный* и *зрительный нервы*) не являются истинными нервами, представляют собой выросты конечного и промежуточного мозга соответственно. *Глазодвигательный* и *блоковый нервы* (черепно-мозговые нервы III и IV) связаны со средним мозгом. *Тройничный* (V), *отводящий* (VI) и *лицевой* (VII) нервы располагаются на уровне моста. Остальные черепные нервы — *преддверно-улитковый* (*слуховой*) (VIII), *языкоглоточный* (IX), *блуждающий* (X), *добавочный* (XI) и *подъязычный* (XII) — выходят из продолговатого мозга.

Черепно-мозговые нервы можно также классифицировать по функциям, которые выполняют входящие в них волокна.

Некоторые нервы состоят исключительно из сенсорных волокон; к ним относятся:

- обонятельный нерв (I) — связан с обонянием;
- зрительный нерв (II) — связан со зрением;
- преддверно-улитковый (VIII) — связан со слухом и чувством равновесия.

Другие черепно-мозговые нервы содержат исключительно аксоны моторных нейронов, иннервирующие мышцы произвольных движений. В их число входят:

- блоковый нерв (IV), иннервирующий одну из наружных глазных мышц — верхнюю косую;
- отводящий нерв (VI), который также иннервирует одну из наружных глазных мышц, а именно латеральную прямую;
- подъязычный нерв (XII), который иннервирует все мышцы языка.

Остальные черепно-мозговые нервы имеют смешанные функции. К ним относятся:

- глазодвигательный нерв (III), в составе которого имеются моторные и парасимпатические компоненты:

1) произвольные моторные волокна к четырем наружным глазным мышцам (верхней, нижней и медиальной прямым, а также нижней косой), а кроме того — к мышце, поднимающей верхнее веко;

2) парасимпатические нервные волокна к сфинктеру радужки (сужает зрачок) и к ресничной мышце (производит аккомодацию);

- тройничный нерв (V), обладающий тремя ветвями — глазничной, верхнечелюстной и нижнечелюстной, состоит как из сенсорных, так и из моторных волокон:

1) сенсорные волокна передают информацию о боли, температуре, прикосновении, давлении и проприоцептивных ощущений рецепторов головы;

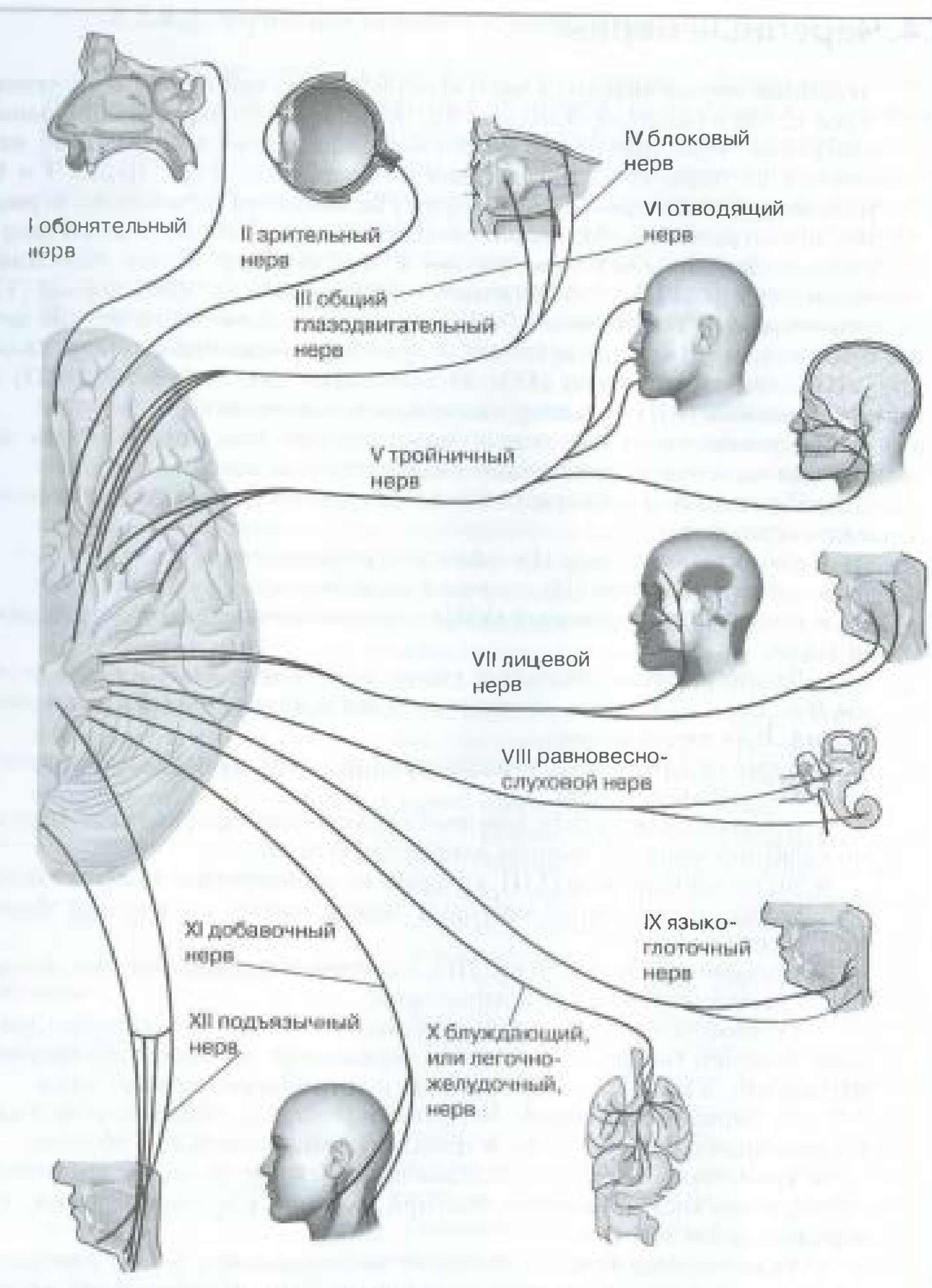


Рис. 2.14. Схема локализации черепных нервов

2) моторные волокна направляются к мышцам, участвующим в жевании (жевательной, височной, латеральной и медиальной крыловидным мышцам), и к мышцам дна ротовой полости, к мягкому небу и к евстахиевой трубе (мышца, напрягающая барабанную перепонку);

• лицевой нерв (VII) — сложный нерв, состоящий из трех частей:

1) специальные волокна, обеспечивающие ощущение вкуса от передних двух третей языка (барабанная струна);

2) парасимпатические волокна к слюнным железам (подъязычной и подчелюстной), к слезным железам и к железам рта и носа (нёбные и носовые железы);

3) моторные волокна к произвольным мимическим мышцам, а также к мышцам подъязычной кости дна ротовой полости и среднего уха (стременная мышца);

• языкоглоточный нерв (IX), также состоящий из трех частей:

1) специальные волокна, обеспечивающие ощущение вкуса от задней трети языка;

2) парасимпатические волокна к околоушной слюнной железе;

3) сенсорные волокна (восприятие боли, температуры, давления и прикосновения) от евстахиевой трубы, нёбного конца языка, внутренней поверхности барабанной перепонки, глотки и каротидного синуса — рецептора давления крови;

• блуждающий нерв (X) — главный нерв парасимпатического отдела вегетативной нервной системы с тремя основными компонентами:

1) парасимпатические нейроны посылают волокна ко всем органам грудной и брюшной полостей (в том числе к сердцу, коронарным артериям, бронхам, желудку, артериям и артериолам тонкого кишечника и к железам);

2) моторные волокна к мышцам гортани и глотки, участвующим в глотании и речи;

3) сенсорные нервные волокна от гортани, внутренних органов, каротидных телец (хеморецепторы), каротидного синуса, оболочек задней черепной ямки и нижней части глотки.

Для удобства функции черепных нервов сведены в таблицу 2.1.

Таблица 2.1

Нервы	Название	Функция
I пара	Обонятельный	Проводит обонятельные импульсы из носовой полости к большому мозгу
II пара	Зрительный	Проводит зрительные импульсы от сетчатки глаза к промежуточному мозгу
III пара	Глазодвигательный	Иннервирует мышцы глазного яблока

Окончание табл. 2.1

Нервы	Название	Функция
IV пара	Блоковый	Инервирует мышцы глазного яблока
V пара	Тройничный	Проводит чувствительные импульсы с поверхности лица и от органов ротовой полости, а также иннервирует жевательные мышцы
VI пара	Отводящий	Иннервирует мышцы глазного яблока
VII пара	Лицевой	Обеспечивает движения мимических мышц и проводит вкусовые импульсы от языка к головному мозгу
VIII пара	Слуховой	Проводит слуховые импульсы и импульсы, позволяющие контролировать равновесие, из внутреннего уха в головной мозг
IX пара	Языкоглоточный	Обеспечивает движение мыщц глотки и проводит вкусовые импульсы от языка к головному мозгу
X пара	Блуждающий, или легочно-желудочный	Обеспечивает движения глотки и гортани и участвует в регуляции работы органов, расположенных в области шеи, грудной полости (сердце, легкие) и брюшной полости (желудочно-кишечный тракт)
XI пара	Добавочный	Обеспечивает движения мышц шеи
XII пара	Подъязычный	Обеспечивает движения языка

2.5. Автономная (вегетативная) нервная система

Исходное название *вегетативная нервная система* (лат. vegetus — живой, крепкий; позднелат. vegetativus — растительный), которое по-прежнему можно встретить в отечественной литературе по физиологии, ввел в 1907 г. И. Рейл для обозначения нервных структур, регулирующих внутренние отправления организма, в отличие от структур, иннервирующих скелетные мышцы. Позднее термин подвергался критике, поскольку этот отдел нервной системы не только обеспечивает трофические, «растительные» отправления организма, но и функционирует на всех уровнях поведения, в том числе связанных с эмоциональными реакциями.

Согласно современной версии «Международной анатомической номенклатуры», принят термин *«автономная нервная система»*, указывающий на то, что деятельность этой системы обычно не является произвольной или, если говорить о человеке, не находится под непосредственным контролем сознания. Однако и более новый термин не лишен недостатка, поскольку несправедливо подразумевает полную независимость «автономной» системы от ЦНС.

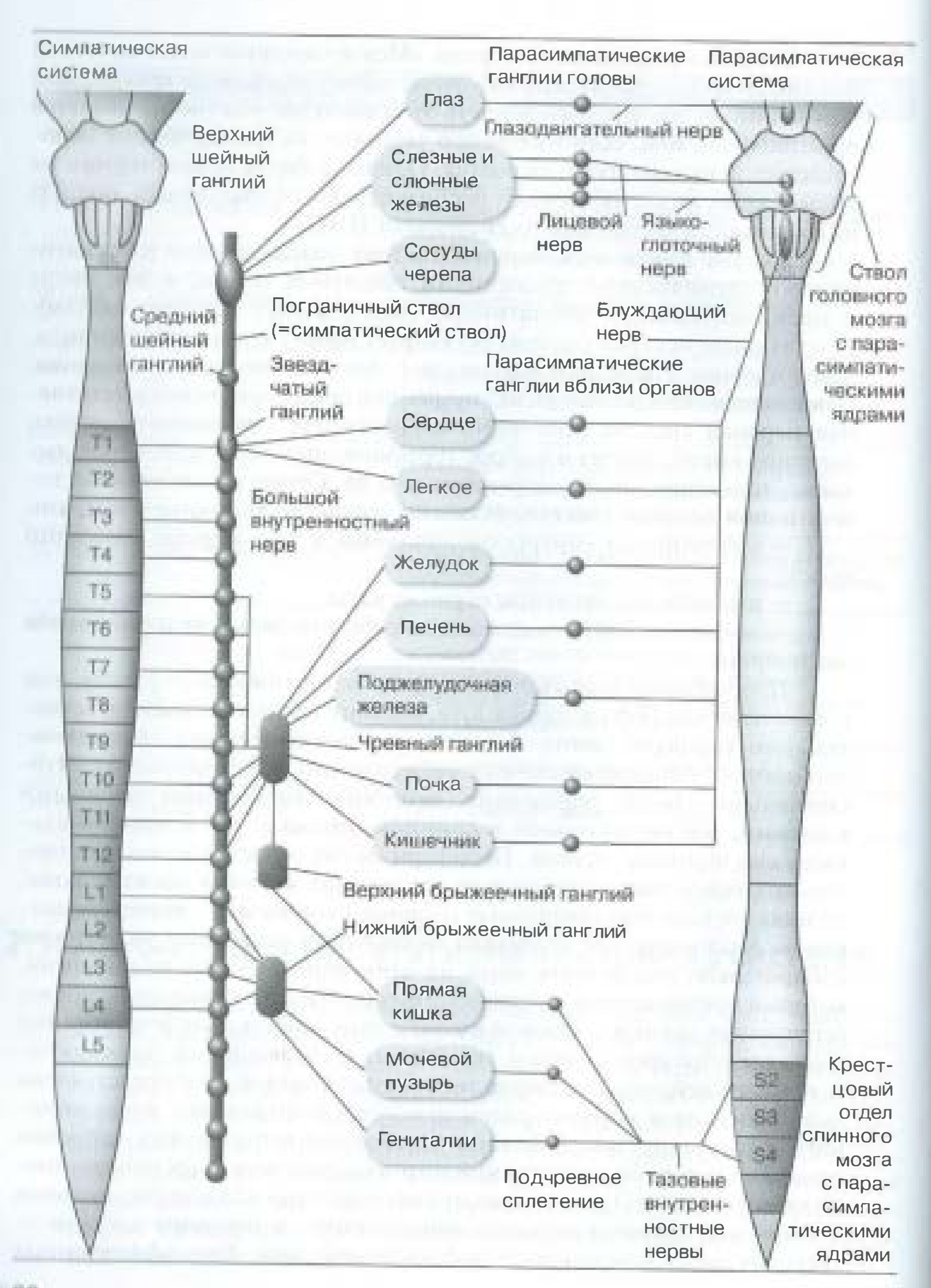
Как уже говорилось, нервная система подразделяется на соматическую, управляющую движениями скелетных мышц, в том числе и произвольными, и вегетативную (автономную) нервную систему. Вегетативная нервная система регулирует работу внутренних органов, причем делает это непроизвольно, т. е. без участия нашего сознания. Для поддержания постоянства внутренней среды организма вегетативная нервная система постоянно корректирует деятельность сердца, давление крови, синтез и выброс гормонов, процессы выделения, дыхания, пищеварения, терморегуляции и др. Структурные отличия вегетативной нервной системы от соматической заключаются в том, что:

— вегетативные центры расположены в трех отделах головного мозга;

— имеются вегетативные нервные узлы;

— эфферентный путь от мозга до рабочего органа включает в себя два нейрона.

Простейшая рефлекторная дуга вегетативного рефлекса, как и соматическая рефлекторная дуга, состоит из трех звеньев: чувствительного (афферентного), вставочного (кондукторного, переключательного) и двигательного или секреторного (эффекторного). Чувствительное звено образовано вегеточувствительными нервными клетками, расположенными в спинномозговых узлах и чувствительных узлах черепных нервов. Периферические отростки вегеточувствительных нейронов имеют во всех внутренних и других органах, коже, стенках сосудов чувствительные нервные окончания — *интерорецепторы.* Анатомические особенности строения позволяют рецепторам избирательно реагировать лишь на один определенный вид энергии, который преобразуется в нервный импульс. Центральные отростки вегеточувствительных нейронов входят в мозг и достигают вегетативных ядер, где образуют синапсы (контакты) с вставочными (переключательными) нейронами. Второе звено рефлекторной дуги представлено нейронами, тела которых располагаются в вегетативных ядрах спинного и головного мозга. Аксоны вставочных вегетативных нейронов покидают головной или спинной мозг в составе черепных или спинномозговых нервов. Отделившись от этих черепных или спинномозговых нервов, вегетативные волокна направляются к нервным клеткам — третьему звену вегетативной рефлекторной дуги. Тела эффекторных



Симпатическая система
Парасимпатические ганглии головы
Парасимпатическая система
Глаз
Глазодвигательный нерв
Верхний шейный ганглий
Слезные и слюнные железы
Лицевой нерв
Языко-глоточный нерв
Сосуды черепа
Ствол головного мозга с пара-симпати-ческими ядрами
Средний шейный ганглий
Пограничный ствол (=симпатический ствол)
Блуждающий нерв
Звезд-чатый ганглий
Парасимпатические ганглии вблизи органов
Сердце
Легкое
Большой внутренностный нерв
T1
T2
T3
T4
T5
T6
T7
T8
T9
T10
T11
T12
L1
L2
L3
L4
L5
Желудок
Печень
Поджелудочная железа
Чревный ганглий
Почка
Кишечник
Верхний брыжеечный ганглий
Нижний брыжеечный ганглий
Прямая кишка
Мочевой пузырь
Гениталии
S2
S3
S4
Крест-цовый отдел спинного мозга с пара-симпа-тическими ядрами
Подчревное сплетение
Тазовые внутрен-ностные нервы

(двигательных, секреторных и др.) нейронов образуют узлы, лежащие около позвоночника (околопозвоночные) в составе правого и левого симпатических стволов, в стенках внутренних органов (внутриорганные узлы), а также возле внутренних органов (околоорганные узлы). Аксоны эффекторных (третьих) нейронов имеют в органах эффекторные нервные окончания.

Автономную нервную систему на основании строения, топографии вегетативных ядер в спинном и головном мозге, а также особенностей функции подразделяют на симпатическую и парасимпатическую части (рис. 2.15).

Симпатическая часть вегетативной нервной системы иннервирует все органы и ткани тела человека — кожу, мышцы, внутренние органы, кровеносные и лимфатические сосуды и другие структуры.

Парасимпатическая часть иннервирует только внутренние органы, которые, таким образом, имеют двойную вегетативную иннервацию — и симпатическую, и парасимпатическую. Все остальные органы и ткани получают только симпатическую вегетативную иннервацию.

И симпатическая, и парасимпатическая части имеют центральные отделы в виде ядер (скоплений клеток вегетативной природы), расположенных в различных отделах мозга, и периферический отдел. Так, в ядрах переднего гипоталамуса находятся центры парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, а в ядрах заднего гипоталамуса — симпатического отдела.

Периферический отдел вегетативной нервной системы включает находящиеся за пределами мозга (вне полости черепа и позвоночного канала) вегетативные нервы, нервные волокна, узлы (ганглии), вегетативные сплетения и нервные окончания.

Симпатическая часть вегетативной нервной системы. У симпатической части к центральному ее отделу принадлежат ядра, расположенные в боковых рогах спинного мозга с VIII шейного (I грудного) по II поясничный сегмент. К периферическому отделу симпатической части относятся парный симпатический ствол, расположенный по сторонам от позвоночного столба (справа и слева) с его соединительными ветвями (белыми и серыми); нервы, идущие от симпатического ствола к внутренним органам и сосудам, к крупным симпатическим сплетениям, находяшимся в брюшной полости и в полости таза, нервные окончания симпатической природы. *Симпатические нервные сплетения* располагаются на брюшной аорте, на передней поверхности крестца и состоят из групп нервных узлов подходящих к ним и от-

Рис. 2.15. Упрощенная схема строения вегетативной нервной системы

Рис. 2.16. Упрощенная схема синаптической передачи сигнала в эфферентном звене симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы

ходящих от них нервов. К числу наиболее крупных сплетений относится *чревное* (*солнечное*) *сплетение*, расположенное вокруг чревного ствола. Из узлов этого сплетения отходят симпатические волокна, иннервирующие почти все органы брюшной полости. Симпатические волокна, отходящие от симпатического ствола, идут также в составе всех спинномозговых и черепных нервов. Существуют и самостоятельные симпатические нервы — сердечные, сонные, пищеводные, легочные, осуществляющие симпатическую иннервацию сердца, органов головы, шеи, грудной и брюшной полостей. Симпатическая нервная система иннервирует все ткани и органы тела человека. Медиатором (химическим посредником передачи возбуждения) окончаний симпатических нервных волокон в большинстве случаев является норадреналин (рис. 2.16). Под его влиянием увеличивается ритм и сила сердечных сокращений, происходят сужение сосудов, расширение зрачка, снижение секреции желез желудка и кишечника, расслабление гладкой мускулатуры кишечника.

Парасимпатическая часть вегетативной нервной системы. У парасимпатической части нервной системы центральный отдел представлен в стволе головного мозга в виде ядер черепных нервов (глазодвигательного, лицевого, языкоглоточного, блуждающего) и в боковых рогах крестцовых сегментов спинного мозга (со II по IV).

Периферический отдел парасимпатической части нервной системы представлен нервными волокнами в составе черепных и тазовых нервов, нервными узлами, расположенными в стенках внутренних органов или в непосредственной близости от органов, нервными окончаниями парасимпатической природы. Ко многим внутренним органам парасимпатические волокна идут в составе блуждающих нервов (X пара черепных нервов). Этот нерв иннервирует почти все органы грудной и брюшной полостей. Половые органы, мочевой пузырь и конеч-

ная часть толстой кишки получают парасимпатическую иннервацию из крестцового отдела спинного мозга.

Медиатором, образующимся в окончаниях парасимпатических нервных волокон, является ацетилхолин, который уменьшает ритм и силу сердечных сокращений, суживает просвет бронхов, усиливает желудочно-кишечную перистальтику, активизирует секрецию желез желудка, кишечника, поджелудочной железы, суживает зрачок.

Таким образом, в отличие от других органов и частей тела, внутренние органы получают двойную вегетативную иннервацию: и симпатическую, и парасимпатическую. Обе эти части вегетативной нервной системы действуют на одни и те же внутренние органы, создавая наиболее оптимальный режим их работы. В зависимости от жизненных обстоятельств, от величины функциональных нагрузок вегетативная нервная система или усиливает функции тех или иных внутренних органов, включая работу сердца, или ослабляет их. При этом в каждый момент в соответствии с потребностями организма большую активность в отношении внутренних органов проявляет или симпатическая, или парасимпатическая часть вегетативной нервной системы.

Что касается остальных органов и тканей (опорно-двигательного аппарата, кожи с ее структурными элементами, стенок сосудов и др.), то все обменные процессы в них регулирует симпатическая часть вегетативной нервной системы.

Концепция метасимпатической нервной системы. А. Д. Ноздрачев ввел новое понятие об интрамуральных нервных структурах (и новый термин), рассматривая в качестве самостоятельного третьего отдела (наряду с симпатическим и парасимпатическим отделами) *метасимпатическую нервную систему* (от греч. meta — после, через; sympathies — чувствительный, восприимчивый к влиянию). В ее состав входят нервные структуры автономной регуляции желудочно-кишечного тракта (энтерометасимпатический отдел) и микроганглионарные образования в стенках других полых внутренних органов (сердца, мочевого пузыря), обладающих собственной моторной активностью (соответственно кардиометасимпатический отдел, везикосимпатический отдел) и др. Согласно этой концепции, метасимпатические нейрональные элементы составляют базовый механизм регуляции висцеральных систем и органов. Метасимпатическая нервная система имеет весь набор функциональных элементов: сенсорные клетки, водители ритма, интернейроны, тонические нейроны, наконец, эффекторные нейроны. Кроме того, она обладает сложнейшей нейрохимической организацией. Помимо «традиционных» медиаторных систем, ее нейроны содержат большое число нейропептидов и десятки других физиологически активных веществ.

Координацию работы всех отделов вегетативной нервной системы осуществляют гипоталамус и кора большого мозга.

Глава 3

Сравнительные аспекты нейробиологии

3.1. Нервная система беспозвоночных

Роль нервной системы заключается: 1) в обеспечении наиболее правильных ответных реакций организма на изменения, происходящие в окружающей среде, и 2) координации деятельности внутренних органов, направленной на поддержание гомеостаза. Способность живых организмов изменять свои действия, реагируя на внешние и внутренние факторы, называется *поведением*. По определению А. С. Батуева, «поведение — это, во-первых, генетически детерминированная видоспецифическая программа, а во-вторых — лимбическая система конкретных адаптаций к меняющимся условиям».

Строго говоря, поведением обладают все живые существа и определению поведения вполне соответствует гелиотропизм соцветия подсолнечника и тем более гетеротропный способ питания росянки.

У бактерий и простейших тоже существует поведение, в основе которого лежит свойство раздражимости клеток. Наблюдаются целые каскады молекулярно-генетических и биохимических реакций, заканчивающихся передвижением одноклеточного организма относительно раздражителя. Конечно, такие формы поведения, называемые *таксисами*, трудно назвать сложными, но надо помнить, что в данном случае единственная клетка организма простейшего выполняет и чувствительные, и двигательные функции. При этом клетка-организм, например амебы, прекрасно различает неприятное воздействие NaCl и потенциальную пищу — бактерии сенной палочки. В первом случае амеба уходит от раздражителя (отрицательный хемотаксис), а во втором — старается приблизиться к нему (положительный хемотаксис). У многих простейших появились органеллы, специально предназначенные для различения внешнего раздражителя и реакции на него. К таким органоидам можно отнести светочувствительный глазок жгутиковых, а с другой стороны — прообраз мышечных волокон (мионеллы) и прообраз крапивных клеток — трихоцисты (у инфузорий).

Нервная система кишечнополостных. Первая в эволюции нервная система появляется у представителей кишечнополостных. Эта нервная система не имеет нервных узлов, и ее относят к *диффузному*

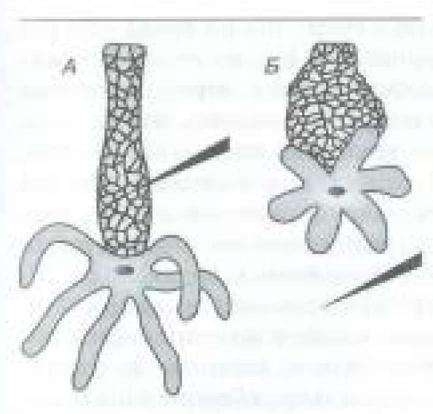


Рис. 3.1. Раздражимость гидры.
А — восприятие раздражения;
Б — ответ организма на раздражение

типу. Каждая нервная клетка этой системы длинными отростками контактирует с телами и отростками соседних нервных клеток, образуя нервную сеть. Нервные клетки кишечнополостных не имеют специализированных поляризованных отростков. Их отростки проводят возбуждение в любую сторону и не образуют длинных путей (рис. 3.1).

Между контактирующими нервными клетками могут образовываться плазматические контакты, а также и контакты, подобные синаптическим. Если в синаптическом контакте везикулы с медиатором находятся по одну сторону синаптической шели, то такой синапс называется несимметричным, а если по обе стороны — симметричным. Наибольшие скопления нервных клеток у гидры обнаруживаются в районе ротового отверстия и подошвы. Диффузная нервная система проводит возбуждение в различных направлениях от места приложения раздражителя, и вслед за возбуждением нервных отростков следует волна мышечного возбуждения и сокращения. Нервные клетки гидры находятся во внешнем из двух слоев тела — эктодерме — и способны воспринимать раздражители. Несмотря на простоту нервной системы гидр, они прекрасно двигаются, распознают объекты и способны к выработке простейших условных рефлексов.

У полового поколения колониальных гидроидных — медуз, которые являются свободноплавающими хищниками, появляются ганглии, соединенные в нервную цепочку. Как правило, эти нейроны контактируют через синапсы, но имеются признаки того, что нервная система гидроидных представляет собой синцитий из слившихся нервных клеток. Однако у сложноорганизованных кишечнополостных нервные клетки начинают приобретать морфологические различия и дифференцируются на сенсорные, ганглиозные и двигательные. Естественно, что и поведение гидроидных медуз гораздо сложнее, чем у их «сидячих» родственников. Приобретение светочувствительных глазков, отолитового аппарата, концентрация нейронов в ганглиях — все это позволяет медузам охотиться, передвигаясь на большие расстояния, и за много часов предчувствовать изменения погоды.

Нервная система плоских червей. У плоских червей формируется третий зародышевый листок — мезодерма, а симметрия тела становится билатеральной. Более 60% известных представителей плоских червей являются паразитами; их нервная система и способности реа-



Рис. 3.2. Схема строения ортогональной нервной системы плоских червей

гировать на изменения во внешней среде редуцированы. Однако у свободноживущих плоских червей нервная система усложняется и в переднем конце тела возникает крупный мозговой ганглий, длинные отростки нейронов которого формируют два продольных ствола, соединенных поперечными комиссурами (нервными волокнами). Нервная система такого типа называется *ортогоном*. На переднем конце тела появляются органы чувств: глазки, статоцисты со статолитами, щупальца, обонятельные ямки. Таким образом, у свободноживущих плоских червей, имеющих билатеральное строение тела, начинаются цефализация (формирование головного мозга) и централизация органов чувств на переднем конце тела (рис. 3.2). Естественно, что у паразитических плоских червей нервная система и органы чувств значительно редуцированы, а свободноживущие формы способны к выработке условных рефлексов, поиску и поимке добычи и т. п.

Нервная система круглых червей. Нервная система круглых червей тоже относится к *ортогональному типу* и состоит из окологлоточного нервного кольца и отходящих от него нервных стволов. У представителей наиболее многочисленного класса круглых червей — нематод — от окологлоточного кольца отходят шесть коротких нервных веточек, а назад по телу — шесть длинных нервных стволов, связанных между собой кольцевыми нервами. Лучше всего развиты два спинных и два брюшных ствола, управляющие спинными и брюшными мышцами. Простое устройство центральной нервной системы у нематод, а главное, постоянное число нейронов делает представителей этого класса удобным объектом для исследований генетики поведения. Взрослая нематода Caenorhabditis elegans имеет длину лишь около 1 мм, и ее тело состоит всего из 959 клеток, из которых 350 — нейроны. Этот червь — гермафродит, для него характерно самооплодотворение, что является причиной высокой степени гомозиготности. C. elegans удобен для опытов по генетике поведения, поскольку хорошо разводится в лабораторных условиях. Гаплоидный набор хромосом равен шести, причем на фоне гомозиготности легко могут быть вызваны различные мутации и прослежена корреляция между поведенческими реакциями и характером мутаций.

C. elegans имеет волосовидное несегментированное тело, оставляющее на агаре ясно видимый след, который можно анализировать

и выделить некоторые формы поведения при добавлении в чашку Петри различных веществ, привлекающих или отталкивающих червей. Автор описываемых работ С. Бреннер, наблюдая следы движения нематод, выделил следующие особенности поведения:

— *ориентацию* — движение вдоль градиента концентрации, включая «боковое» движение головы червя;

— *скопление* — постоянное скопление большого числа нематод в какой-либо особой точке градиента;

— *привыкание*, наблюдаемое после того, как контейнер и его содержимое становятся привычными для особи. Этот процесс заключается в ознакомлении животного и с градиентом распределения аттрактанта, и с самим аттрактантом. Поведение червя изменяется, как только он оказывается в области максимального воздействия, затем он покидает ее, чтобы позднее повторить весь цикл сначала.

Интересно, что личиночное развитие этой нематоды контролируется четырьмя классами хемочувствительных нейронов, а захват и усвоение бактерий, которыми питается червь, управляются двадцатью нейронами, выполняющими роль ганглиев интрамуральной нервной системы позвоночных. Простота организации C. elegans позволяет изучать и нейрохимические аспекты. Так была детально исследована роль G-белка в управлении нейронами, мышцами и в серотонинконтролируемом поведении. В итоге можно сделать важный вывод: животное, тело которого состоит менее чем из тысячи клеток, обладает достаточно сложным и многообразным поведением, причем именно благодаря тому, что более трети от общего числа клеток организма C. elegans составляют нейроны, образующие весьма действенную для конкретных условий обитания нервную систему.

Любопытно, что еще одна нематода — человеческая аскарида, тело которой всего лишь крупнее, чем у C. elegans, в силу своего способа обитания обходится нервной системой только из 162 нейронов.

Нервная система кольчатых червей. Вслед за круглыми червями появились и сегментированные кольчатые черви, тело которых состоит из сходных между собой сегментов. Основой нервной системы кольчатых червей является «головной мозг», образованный двумя слившимися нервными узлами в третьем сегменте тела. «Головной мозг» соединен нервными стволами, огибающими глотку с обеих сторон с первой парой ганглиев брюшной нервной цепочки. *Брюшная нервная цепочка* образована ганглиями — парными скоплениями нервных клеток, расположенными в каждом сегменте и соединенными с ганглиями соседних сегментов нервными стволами — *коннективами* (рис. 3.3). В каждом ганглии тела нервных клеток размещаются по периферии, а центральную часть занимает переплетение отростков нейронов и глиальные клетки — *нейропиль*. Ганглии брюшной нервной цепочки лежат под желудочно-кишечным трактом червя. От ган-



Рис. 3.3. Схема строения головного конца тела дождевого червя

глия отходят нервные волокна в собственный сегмент и в два соседних. Каждый ганглий имеет три пары боковых смешанных нервов. Сенсорные нейроны находятся в вентральной части ганглия, а двигательные — в дорсальной. Нейроны в ганглиях расположены диффузно и ядер не образуют.

В составе надглоточного ганглия кольчатых червей не обнаружены двигательные нейроны, зато значительную часть одного из отделов этого ганглия (протоцеребрума) занимают крупноклеточные *грибовидные тела*, выполняющие на этом этапе развития беспозвоночных животных роль высших ассоциативных центров.

Таким образом, надглоточный ганглий кольчатых червей является высшим ассоциативным центром, он осуществляет контроль по отношению к подглоточному ганглию. Подглоточный ганглий контролирует нижележащие узлы, он связан с двумя-тремя последующими ганглиями, тогда как остальные ганглии брюшной нервной цепочки не имеют более длинных связей, чем до соседнего ганглия.

У кольчатых червей, обитающих в морях и океанах и относящихся к классу многощетинковых, хорошо развиты органы чувств: глаза, статоцисты, щупальца. В их надглоточных ганглиях выделены три отдела. Передний отдел получает сигналы от щупалец, средний — от глаз и задний — от органов химического чувства.

У многощетинковых кольчатых червей успешно вырабатываются достаточно сложные пищевые и оборонительные условные рефлексы, которые угасают при отсутствии подкрепления.

У кольчатых червей сформировался такой тип строения нервной системы, который реализуется в природе очень широко: у членистоногих (ракообразных, паукообразных, насекомых), у моллюсков. В случае позвоночных нервная система устроена по-другому и нервная трубка, лежащая в основе формирования центральной нервной системы, располагается на спинной стороне тела. Однако и у беспозвоночных, и у позвоночных структуры центральной нервной системы размещены вдоль всего тела, а на переднем конце формируется головной мозг и концентрируются органы чувств.

Нервная система членистоногих. Членистоногие и моллюски произошли от древних кольчатых червей или общих с ними предков. Их нервная система также построена по типу *цепочки из нервных узлов*, включающей в себя крупный надглоточный ганглий, состоящий



Рис. 3.4. Схема нервной системы насекомого

из трех отделов: переднего, среднего и заднего. У насекомых на поверхности переднего отдела надглоточного ганглия также располагаются грибовидные тела, размер которых коррелирует со степенью сложности поведения насекомого. Надглоточный ганглий часто называют головным мозгом насекомых, он соединен с подглоточным узлом, с которого начинается брюшная нервная цепочка из ганглиев. Подглоточный ганглий управляет главным образом работой ротового аппарата. Узлы брюшной нервной цепочки часто сливаются между собой, особенно в грудных сегментах насекомых (рис. 3.4), что отличает брюшную цепочку членистоногих от таковой у кольчатых червей. В результате слияния узлов их число в брюшной цепочке всегда меньше, чем число сегментов. У членистоногих (особенно у насекомых) хорошо развита вегетативная нервная система, управляющая внутренними органами, высшие центры которой расположены, по-видимому, в надглоточном ганглии. В составе нервных узлов членистоногих обнаружены нейросекреторные клетки, выделяющие целый ряд гормональных факторов и управляющие периферическими эндокринными железами.

Поведение насекомых, особенно общественных форм, характеризуется большой степенью сложности. Эти животные способны передавать друг другу весьма многоплановую информацию: заботиться о потомстве, вступать в союзы с другими видами насекомых, разводить для питания «домашний скот» — тлей, заниматься «сельским хозяйством», выращивая съедобные растения и грибы, и многое-многое другое.

Общий план строения нервной системы паукообразных такой же, как у других членистоногих, хотя средний отдел головного мозга у них отсутствует, передний отдел воспринимает информацию от глаз, а задний — от хелицер. Узлы брюшной нервной цепочки более концентрированы, чем у представителей других классов этого типа, а у клещей и сенокосцев ганглии сливаются, образуя кольцо вокруг пищевода. У наиболее высокоорганизованных паукообразных — скорпионов — брюшная нервная цепочка выражена хорошо.

Широко известная форма поведения многих пауков — строительство ловчей паутины. При этом сложный процесс плетения паутины оказался подверженным воздействию психотропных веществ в той

же степени, что и поведенческие акты позвоночных. Если скормить пауку муху, пропитанную психостимулятором метамфетамином, то он приходит в такое возбуждение, что, заложив основу паутины, заполняет кольцевыми нитями лишь небольшую часть площади сети. Передозировка кофеина заставляет паука плести хаотичное сооружение, едва ли пригодное для ловли мух. Под влиянием снотворных веществ, как и следовало ожидать, паук быстро сворачивает свою работу и засыпает. Известный галлюциноген диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD), повышающий, по мнению некоторых специалистов, творческие способности человека, побуждает паука изготовлять паутину с очень высокой степенью точности, заметно превышающей качество «естественной» паутины. Интересно, что эффект того или иного психотропного вещества воспроизводится на различных особях пауков, что позволяет сделать из них своеобразный индикатор для анализа психотропных веществ.

Нервная система моллюсков. Строение нервной системы моллюсков тоже ганглионарное; она состоит из нескольких пар нервных узлов (рис. 3.5). Каждая пара управляет определенными органами моллюска: ногой, органами дыхания и другими и расположена вблизи от иннервируемого органа. Парные узлы соединены между собой комиссурами и, кроме того, длинными коннективами — с церебральными ганглиями.



Рис. 3.5. Схема строения ганглионарной нервной системы моллюска (беззубки)

Чаще всего выделяют пять пар ганглиев: церебральные — иннервируют органы чувств и глотку; педальные — иннервируют мышцы ноги; плевральные — иннервируют мантию и органы дыхания; париетальные — иннервируют органы химического чувства; висцеральные — иннервируют органы пищеварения, кровеносную, половую системы. Такую нервную систему относят к *разбросанно-узловому типу*.

У головоногих моллюсков крупные нервные узлы сливаются, образуя «головной мозг», который прикрыт хрящевой капсулой — аналогом черепа. Таким образом, у головоногих моллюсков проявляется высокая степень цефализации. От задней части мозга отходят парные мантийные нервы, образующие звездчатые ганглии.

Каракатица демонстрирует блестящие способности к целенаправленной

координации действий при добывании пищи. Креветки, представляющие один из видов добычи каракатицы, скрываются в песке на дне океана. Проплывающая мимо каракатица осторожно сдувает песок струей воды и иногда случайно обнажает креветку. Если бы креветка сохраняла неподвижность, то осталась бы незамеченной, но она инстинктивно начинает снова засыпать себя песком, и это движение привлекает внимание каракатицы, которая хватает добычу своими щупальцами.

И у членистоногих, и у моллюсков во всех отделах нервной системы присутствуют нейросекреторные клетки. Выделяемые ими гормоны и нейромодуляторы играют большую роль в общей системе регуляции жизненных процессов этих животных. В процессах эволюции отдельные биполярные нейросекреторные клетки сближались, формируя центры нейросекреции, нейросекреторные тракты и нейросекреторные контактные области. Впоследствии, не теряя связи с нервной системой, нейросекреторная система стала основным регулятором работы периферических эндокринных органов.

Иногда один регуляторный пептид, вырабатываемый нейросекреторными клетками, запускает сложный каскад поведенческих реакций. Например, сложный, многофазный процесс кладки яиц брюхоногим моллюском аплизией начинается с того, что активируется ген, кодирующий белок-предшественник гормона откладки яиц (ГОЯ). Образующийся белок-предшественник расщепляется путем ограниченного протеолиза с образованием нескольких физиологически активных пептидов, в том числе ГОЯ. Эти пептиды, стимулируя одни и тормозя другие нейроны, контролируют откладывание яиц гермафродитной аплизией. Очень интересно, что тетрапептид, гомологичный ГОЯ, был обнаружен у мухи-дрозофилы, которая относится к другому типу животных. Но и у этих мух ГОЯ регулирует реакцию откладывания яиц, демонстрируя эволюционную близость насекомых и моллюсков, а также универсальность механизмов кладки яиц у этих животных.



Рис. 3.6. Нервная система морской звезды

Нервная система иглокожих. Иглокожие — древняя группа морских придонных животных, включающая в себя морских звезд, голотурий, морских ежей, офиур и др. Нервная система иглокожих отличается примитивностью. Она состоит из трех отделов: эктоневрального, гипоневрального и аборального (рис. 3.6). Первый отдел воспринимает преимущественно сенсорную информацию, а два других являются двигательными. Органы чувств

у иглокожих развиты слабо, а их способности к обучению также посредственны. Однако, в отличие от представителей всех других типов беспозвоночных животных, иглокожие являются вторичноротыми животными, т. е. у всех других беспозвоночных в процессе индивидуального развития первичный рот или бластопор постепенно превращается в рот взрослой особи, тогда как у иглокожих бластопор становится не ротовым, а анальным отверстием, а рот образуется заново — на другом конце тела. В описываемом аспекте иглокожие оказались сходными с представителями типа хордовых, к которому относятся и позвоночные, хотя у хордовых бластопор, переместившийся на задний конец тела, и не становится анальным отверстием, но ротовое отверстие на головном конце образуется заново. Таким образом, возможно, что древние иглокожие приходятся ближайшими из известных животных родственниками предков хордовых животных.

Двусторонняя симметрия свободноплавающих личинок иглокожих указывает на то, что их древние вторичноротые предки вели подвижный образ жизни и одни из них пошли по пути совершенствования нервной системы и органов движения, дав начало типу хордовых, а другие так и остались сугубо морскими животными, перешедшими к придонному, а часто — сидячему образу жизни. У них, несмотря на слабо развитую нервную систему, возник мощный известковый скелет, радиальное строение тела и т. п. Так в конце древнейшей протерозойской эры сложился тип иглокожих.

3.2. Нервная система хордовых

Нервная система хордовых, по-видимому, возникла в результате погружения полоски чувствующего спинного эпителия под эктодерму. Сначала эта полоска имела форму вытянутого желоба, а затем превратилась в замкнутую трубку. На зародышевых стадиях развития позвоночных передний конец трубки остается открытым и называется невропором. Задний конец трубки на этих стадиях сообщается с полостью кишки.

У бесчерепных, к которым относится ланцетник, нервная система и сейчас представлена *нервной трубкой*, расположенной над хордой, причем разделения нервной трубки на головной и спинной мозг еще не существует. Однако в переднем отделе тела ланцетника нервная трубка немного расширяется, как и ее полость. Повреждение этого отдела нервной системы ланцетника приводит к нарушениям его движений. Вдоль нервной трубки располагаются клетки Роде — нейроны, дендриты которых образуют синапсы с чувствительными волокнами спинного корешка, а аксоны — контактируют между собой. Эти клет-

ки составляют своеобразную проводящую систему, проводя импульсы вдоль нервной трубки.

У хордовых животных органы зрения развиваются как выросты головного мозга, а орган обоняния связан по происхождению с невропором. Большая часть нервной трубки превратилась в основу центральной нервной системы, утратив функции чувствующего органа, каковым она была по своему происхождению (полоска чувствующего эпителия). Таким образом, центральная нервная система хордовых не гомологична нервным структурам беспозвоночных.

Несмотря на малую степень цефализации и плохо развитые специализированные рецепторы, сочетание слабого тактильного раздражения, подкрепляемое ударом электрического тока, позволяет выработать у ланцетника рефлекс активного избегания болевого раздражителя. Однако этот рефлекс сохраняется не более 10 часов, и в случае необходимости его приходится вырабатывать заново каждый день.

В ряду позвоночных трубчатая нервная система изменяется и головной мозг становится все крупнее, а его функции усложняются. Вышележащие отделы головного мозга контролируют работу более древних мозговых структур. В первую очередь развиваются те отделы, которые заняты анализом информации, поступающей от сенсорных органов, причем этот процесс сопровождается кортиколизацией — преимущественным развитием коры больших полушарий, являющейся по своему происхождению производным плаща больших полушарий (рис. 3.7).

Нервная система круглоротых. У наиболее примитивных позвоночных животных — круглоротых — центральная нервная система уже разделена на головной и спинной мозг. Большая часть нервной трубки превращается в спинной мозг, уплощенный с боков. Головной мозг мал и включает в себя три отдела: задний, средний и передний. На крыше мозга, образованной эпителиальной тканью, имеется вырост — пинеальный орган, обладающий светочувствительностью. Задний отдел мозга круглоротых развит лучше всего и связан с механорегуляцией и движением. Средний отдел связан со зрением, а передний — с обонянием и включает в себя обонятельные луковицы и обонятельные доли. Мозжечок у круглоротых мал. По-видимому, интегративные функции выполняет наиболее развитый задний отдел мозга.

Нервная система рыб. У хрящевых и костистых рыб мозг состоит из пяти отделов: конечный (или большой), промежуточный, средний, мозжечок и продолговатый. Масса мозга у рыб по сравнению с другими позвоночными мала (см. рис. 3.7). Продолговатый мозг является продолжением спинного мозга, от него отходят шесть (из 10) пар черепных нервов. В этом отделе сосредоточены центры регуляции вегетативных функций и опорно-двигательного аппарата. Через продолговатый мозг проходят связи между спинным мозгом и другими от-

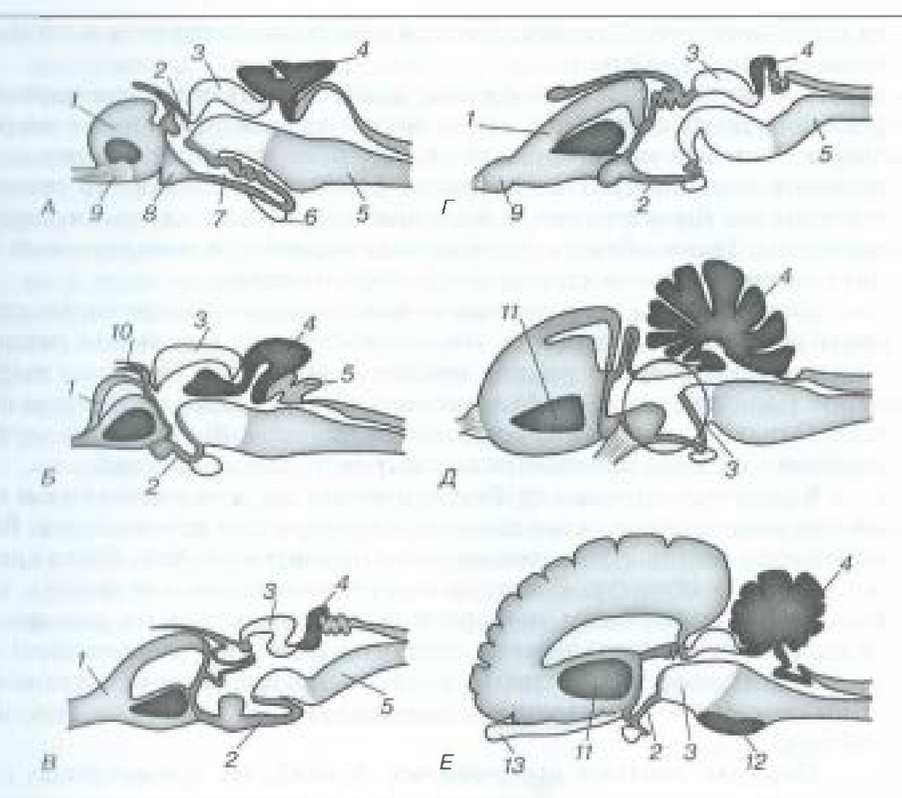


Рис. 3.7. Мозг позвоночных. На сагиттальных разрезах правое полушарие представлено прозрачным; внутри него находятся базальный ганглий, правый желудочек и плащ. *А — хрящевые рыбы (акула); Б — костистые рыбы; В — амфибии (лягушка); Г — пресмыкающиеся; Д — птицы; Е — млекопитающие: 1 — передний мозг; 2 — промежуточный мозг; 3 — средний мозг (на рис. 3.7, Д показано боковое выпячивание); 4 — мозжечок; 5 — продолговатый мозг; 6 — гипофиз; 7 — воронка; 8 — место входа зрительного нерва; 9 — обонятельная луковица; 10 — эпифиз; 11 — базальный ганглий; 12 — мост (волокна, связывающие две половины мозжечка); 13 — обонятельная доля*

делами головного мозга. В дне продолговатого мозга рыб и хвостатых амфибий лежат тела двух гигантских нейронов, названных маутнеровскими. Толстые аксоны этих нейронов проходят через весь спинной мозг. Задача этих клеток — контроль за спинномозговыми рефлексами, обеспечивающими движение за счет ритмичных изгибов тела.

Средний мозг — наиболее развитый отдел в центральной нервной системе рыб и, видимо, выполняет интегрирующие функции.

В состав промежуточного мозга рыб входят таламус и гипоталамус. Таламус — центр сбора и анализа информации, приходящей от органов чувств, а гипоталамус содержит не только классические нейроны, но и нейросекреторные клетки, вместе образующие гипоталамо-гипофизарную систему.

Конечный мозг состоит из двух полушарий, от которых вперед вытянуты обонятельные луковицы. У рыб, в противоположность высшим позвоночным, серое вещество находится внутри, а снаружи полушария покрыты белым веществом. Главной функцией конечного мозга у рыб является различение запахов. Кроме того, этот отдел мозга участвует в регуляции движений и поведения. Мозжечок у рыб хорошо развит, что связано со сложными движениями тела в водной среде. А вот образ жизни камбалы привел к тому, что мозжечок у нее развит относительно слабо, как и у других придонных рыб. Рыбы обучаются не очень быстро, и выработанные у них рефлексы относительно быстро тормозятся.

Нервная система амфибий. Мозг амфибий значительно усовершенствовался по сравнению с мозгом рыб. Конечный мозг стал значительно больше (см. рис. 3.7) и разделяется полной перегородкой, в результате чего образовались два латеральных желудочка, соединяющиеся с полостью третьего желудочка.

Крыша и боковые стенки переднего мозга образованы нервной тканью; так формируется первичный свод мозга — архипаллиум.

Промежуточный мозг у амфибий невелик, и книзу от него отходит гипофиз, а сверху — эпифиз. Гипофиз костистых рыб и личинок амфибий представлен только аденогипофизом, а у взрослых амфибий появляется и нейрогипофиз, благодаря чему формируется гипоталамо-гипофизарная система, характерная для высших позвоночных. Высшим интегративным центром амфибий является средний мозг, вернее, его крыша (тектум). Наличие в области тектума зрительного центра привело к притоку в эту область информации из других сенсорных центров: слуховых, соматосенсорных, акустических. Таким образом, в области тектума собирается и обрабатывается информация от всех анализаторов и тут же, благодаря связям с мозжечком и спинным мозгом, формируются двигательные ответы. Клеточная структура крыши среднего мозга характеризуется наличием последовательных слоев клеток и волокон, что придает им структурный облик, в значительной мере напоминающий пластинчатое серое вещество коры мозжечка или больших полушарий. По всей видимости, наблюдаемая картина строения сложилась здесь примерно таким же образом, как у млекопитающих серое вещество коры большого мозга.

Нервная система рептилий. У рептилий значительно совершенствуются передние отделы головного мозга и основная масса серого вещества собрана в полосатых телах, располагающихся в основании

конечного мозга, который становится главным интегративным центром, координирующим поведение рептилий и вегетативные функции. Мозг, в котором главным центром становятся полосатые тела конечного мозга, присущ рептилиям и птицам. У рептилий на поверхности полушарий головного мозга появляются участки серого вещества — коры. Эта кора еще очень примитивна, и ее называют архикортексом, т. е. древней корой. Средний мозг у рептилий невелик, а мозжечок гораздо крупнее, чем у амфибий, что связано с усложнением движений. В промежуточном мозге обращает на себя внимание хорошо развитый теменной глаз, в котором у некоторых рептилий различают зачатки хрусталика и сетчатки. Особенно хорошо теменной глаз развит у чешуйчатых и гаттерий. Однако до сих пор не ясно, выполнял ли теменной глаз когда-либо в эволюции функции органа зрения, хотя связь этой области мозга с освещенностью не вызывает сомнений.

Гипофиз рептилий состоит из трех долей и отличается от амфибий развитием нейрогипофиза (задней доли), что связано с усложнением водно-солевого обмена.

Нервная система птиц. У птиц головной мозг по своей массе превышает спинной, что обусловлено развитием крупных полушарий конечного мозга, которые у многих представителей класса превышают по массе весь остальной головной мозг. Обонятельные доли у птиц малы, а вот полосатые тела развиты очень хорошо, и на них приходится большая часть серого вещества полушарий. Корковые образования у птиц развиты слабо, а новая кора отсутствует. Промежуточный мозг и эпифиз — невелики, гипофиз развит хорошо и состоит из трех долей. В среднем мозге особенно увеличены зрительные доли, что определяется важностью зрения, особенно для дневных птиц. Мозжечок у птиц большой, относительно крупнее, чем у рептилий. Это вполне объяснимо, учитывая способность птиц к полету. Основным интегрирующим центром мозга птиц являются определенные области полосатых тел, названные гиперстриатумом.

Нервная система млекопитающих. Среди позвоночных животных самый крупный головной мозг у млекопитающих, и по массе он значительно больше спинного мозга: у приматов — в соотношении 8 : 1, у хищных — 4 : 1, у человека — 45 : 1.

Особенное развитие у млекопитающих приобретает конечный мозг, масса которого составляет у представителей наиболее примитивного отряда млекопитающих — насекомоядных — 50% от общей массы головного мозга, у хищных — около 70%, у китообразных — до 75%. В отличие от птиц, у которых наибольшим образом развивается стриатум, у млекопитающих происходит увеличение свода, причем вся его поверхность покрыта корой, образованной серым веществом. Кора больших полушарий у млекопитающих делится на древнюю, сходную по строению с зачатками коры рептилий и птиц, старую кору — тоже

однослойную, как и древняя, но отделенную от подкорковых областей корковой пластинкой, и новую кору, имеющую сложное многослойное строение.

Сложное поведение млекопитающих привело к увеличенному развитию коры больших полушарий. И чем сложнее поведение, чем выше способности к обучению, тем больше выражены извилины коры, тем больше ее поверхность. Особое развитие кора получает в области лобных долей хищных, приматов, где располагаются ассоциативные центры, имеющие отношение к сложным формам поведения.

В коре полушарий большого мозга выделяют проекционные поля, которые получают информацию от периферических отделов анализаторов, между ними находятся ассоциативные поля, которые не связаны непосредственно с органами чувств, но образуют связи между проекционными полями, что делает обработку сигналов более качественной. У млекопитающих возникают новые связи коры с другими отделами мозга. В заднем мозге формируется варолиев мост, обслуживающий связи коры больших полушарий с мозжечком.

Базальные ганглии, которые выполняют интегрирующую роль в мозге рептилий и птиц, у млекопитающих функционально становятся подкорковыми ядрами, обеспечивающими мышечный тонус и локомоторную активность.

Промежуточный мозг млекопитающих включает в себя крупный таламус, являющийся центром анализа всех видов информации, поступающей через анализаторы, кроме обонятельной; эпифиз; гипоталамус, связанный через воронку с гипофизом. Гипоталамус превратился в крупнейший нейросекреторный центр, управляющий всей эндокринной системой путем выработки и выделения либеринов и статинов, а также путем нервной регуляции.

В крыше среднего мозга развиваются задние бугорки и формируется пластинка четверохолмия, центры которого связаны с регуляцией работы зрительного (верхние) и слухового (нижние) бугра.

Задний мозг млекопитаюших, как уже говорилось, представлен крупным мозжечком и варолиевым мостом. Мозжечок развит хорошо и, помимо ранее имевшихся у представителей других классов позвоночных древних и старых структур, в нем развиваются задняя часть червя и полушария.

Старые структуры мозжечка получают сенсорную информацию от органа равновесия и спинного мозга (вестибуло- и спинномозжечковые пути), тогда как молодые — от коры полушарий конечного мозга (корково-мостомозжечковые пути).

В продолговатом мозге млекопитающих присутствуют парные валики белого вещества — пирамиды, расположенные на его передней поверхности. Пирамиды являются двигательными путями, начинающимися в коре больших полушарий и обеспечивающими произволь-

ные движения. В стволе головного мозга млекопитающих расположена ретикулярная формация — сплетение тел нейронов и их отростков, связанное не только с нисходящими двигательными путями, но и стимулирующее центры коры больших полушарий.

Глава 4

Электрические сигналы нервных клеток

Информационные процессы в нервной системе имеют электрическую и химическую природу. Функциональное значение *сигналов*, генерируемых нервной клеткой, соответствует ее специализации. Мотонейроны направляют команды, вызывающие двигательную активность мышц. Чувствительные (сенсорные) нейроны передают сообщения о воздействии раздражителей (света, звука, механического давления и т. д.) на определенный участок организма. Интернейроны (вставочные нейроны) участвуют в обобщении сигналов от разных источников.

Электрические сигналы в виде разрядов нервных импульсов можно считать универсальными знаками для быстрого обмена сообщениями между отделами организма. Химические сигналы передаются путем высвобождения из нейронов специфических веществ — *медиаторов*. В конечном итоге химические сигналы чаще преобразуются в электрические, а затем, при воздействии электрического сигнала на живую клетку, в ней снова протекают сложнейшие химические процессы.

Важная особенность электрических сигналов заключается в том, что принципы их возникновения и распространения (см. 4.3.1) одинаковы в разнообразных нейронах. Более того, характеристики сигналов не зависят от систематической принадлежности животного. Даже опытный исследователь не сможет определить, в нерве какого организма — человека или дождевого червя — возник импульс, который мы видим на экране монитора. То же самое относится и к медиаторным веществам, посредникам химических сигналов (см. главу 7). Оказалось, что в нервной системе человека и краба действуют медиаторы одной и той же природы. Поэтому специалисты по клеточной нейробиологии часто предпочитают нервные системы беспозвоночных в качестве наиболее удобных экспериментальных объектов. Классические

данные относительно ионных механизмов генерирования нервных импульсов (Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1963 г.) были получены в середине XX в. на «гигантских» аксонах кальмара, диаметр которых доходит до 1 мм.

Если сигналы нейронов в различных отделах нервной системы и разных организмов не имеют специфических отличий, то каким образом эти сигналы могут быть носителями конкретных данных? Отвечая на этот вопрос, нужно учитывать, что индивидуальный нервный импульс сам по себе не наделен специфическими сигнальными свойствами. В организме по нервным волокнам идут не одиночные импульсы, а их последовательности — так называемые разряды, ритмические серии. Строго говоря, сигналами скорее являются эти разряды, которые варьируются по длительности, характеру группирования импульсов в пределах разряда и т. д. (см. главу 12). Кроме того, нужно иметь в виду, что *информация*, т. е. биологический смысл сообщения, передаваемого нервной системой, не создается на уровне индивидуального нейрона, а определяется специфическими взаимосвязями нейронов, точнее — местом, откуда нервные волокна берут начало, и местом, где они оканчиваются («принцип коннекционизма»).

4.1. Ионный транспорт через клеточную мембрану нейронов

4.1.1. Пассивный транспорт

Клеточная мембрана представляет собой двойной слой молекул липидов, гидрофильные головки которых обращены к наружной стороне мембраны, а гидрофобные хвосты — к середине бислоя. Липиды плохо пропускают воду и практически непроницаемы для ионов. Однако некоторые ионы могут перемещаться через мембрану благодаря встроенным в нее белковым молекулам — *ионным каналам*.

Ионный канал (рис. 4.1) — это интегральный белковый макрокомплекс, пронизывающий мембрану насквозь так, что один его конец выступает внутрь клетки, в цитоплазму, а другой — в наружную, внеклеточную среду. Такие комплексы представляют собой набор идентичных или гомологичных белков-субъединиц, плотно упакованных в липидном бислое мембраны вокруг *водной поры*. С обеих сторон поры имеются *устья*. Стенки поры образованы гидрофильными аминокислотами, тогда как гидрофобные кислоты связаны с липидным бислоем. В открытом состоянии водная пора сообщается с внеклеточной и с внутриклеточной средой, и через нее могут диффунди-

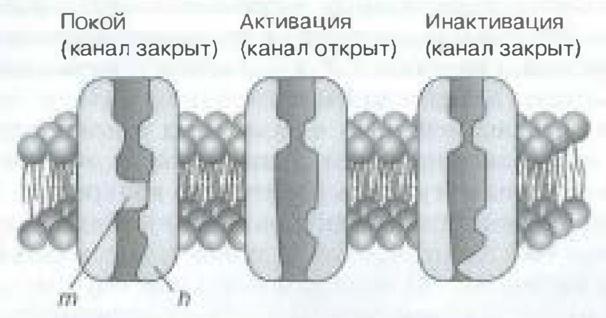


Рис. 4.1. Схема функционирования потенциал-зависимого Na^+-канала с активационными и инактивационными воротами (*m* и *h* соответственно). В состоянии покоя канал закрыт, поскольку закрыты активационные ворота. При деполяризации мембраны (смещении мембранного потенциала к более положительным значениям, до ~ +35 мВ) канал открывается благодаря открыванию активационных ворот. При еще более положительных значениях мембранного потенциала (от +35 мВ до −90 мВ) инактивационные ворота закрываются и канал инактивируется

ровать неорганические ионы (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-), т. е. происходит *пассивный транспорт ионов.* Направление диффузии ионов зависит от *электрохимического градиента*, который складывается из трансмембранного градиента концентраций иона и градиента электрического поля (внутренняя сторона мембраны живой клетки обычно заряжена отрицательно по отношению к наружной, что облегчает проникновение в клетку катионов и препятствует прохождению анионов).

Проницаемость и проводимость ионных каналов. Ионная *проницаемость* (P_i) — это собственное, внутреннее свойство открытого канала, определяемое тем, насколько легко проходят через него ионы определенного вида. *Проводимость* (g_i) зависит от двух факторов: проницаемости канала и концентрации ионов около устья канала. Если вне и внутри клетки нет ионов, допустим K^+, то и ток калиевого канала отсутствует. Если имеется лишь несколько ионов K^+, то при постоянных значениях проницаемости канала и трансмембранного потенциала величина ионного тока будет гораздо меньше, чем при высокой концентрации K^+.

Метод фиксации потенциала. Чтобы измерить ионные проводимости (например, g_{Na} и g_K во время *потенциала действия* — см. 4.3.2 «Потенциалы действия»), нужно зарегистрировать ионные токи. Это делается с помощью метода фиксации потенциала, который был предложен К. Коулом в 1939 г. и в начале 1950-х гг. усовершенствован А. Ходжкином, Э. Хаксли и Б. Катцем. Суть метода состоит в том, что

применяемая электрическая схема с обратной связью позволяет мгновенно сместить мембранный потенциал клетки до любого нужного уровня и удерживать (фиксировать) его в течение желаемого периода времени, измеряя трансмембранный ток. Поскольку мембранный потенциал фиксируется на постоянном уровне, регистрируемый ток отражает изменения проводимости мембраны.

Метод локальной фиксации потенциала. Развитию представлений о функциональных свойствах ионных каналов плазматических мембран существенно способствовала разработка Е. Неером и Б. Сакманом в конце 1970-х гг. в Германии метода patch clamp, который позволил непосредственно регистрировать ионные токи через индивидуальные каналы. Термин переведен на русский язык как *метод локальной фиксации потенциала* (поскольку patch — клочок, заплата), хотя многие специалисты предпочитают англоязычное словосочетание, калькированное кириллицей, — *пэтч-кламп*. Принцип метода заключается в следующем. К мембране клетки подводится стеклянная микропипетка с диаметром кончика около 1 мкм. Через пипетку подается отрицательное давление, так что участок мембраны присасывается к краям кончика пипетки, образуя с ними плотный, электрически изолированный контакт (так называемый гигаомный контакт, сопротивление которого превышает 10^9 Ом). Это дает возможность регистрировать токи в участке мембраны, содержащем лишь несколько ионных каналов или даже единственный канал. Изменяя концентрации разных ионов и потенциал по обе стороны мембраны, можно определять транспортные характеристики индивидуального канала и свойства его воротных механизмов.

Только что описанная методика представляет собой базовую конфигурацию метода (cell attached — *в контакте с клеткой*), когда кончик пипетки остается в контакте с клеткой. Кроме того, существуют другие варианты, позволяющие изменять состав раствора как внутри пипетки, так и снаружи, а также поддерживать на любом заданном уровне разность потенциалов между двумя сторонами мембраны, т. е. фиксировать («кламп») потенциал. Если контактирующий с кончиком пипетки участок клеточной мембраны вырвать из клетки — конфигурация *внутренняя сторона наружу* (inside out), то регистрируется активность ионных каналов в условиях их изоляции от клетки. Далее путем увеличения присасывающей силы можно добиться разрыва микроучастка. В конфигурации *целая клетка* (whole cell) содержимое клетки можно заменять на разнообразные растворы. В конфигурации *наружная сторона наружу* (outside out) внутренняя поверхность мембраны контактирует с раствором внутри микропипетки, а на наружную поверхность можно воздействовать растворами различного состава, тестируя реакции каналов на фармакологические соединения.

Функциональная организация ионных каналов. Ионные каналы чрезвычайно разнообразны по устройству и функциям. Плотность их распределения может колебаться от нескольких единиц до десятков тысяч на 1 мкм^2 мембраны. Канальные белки состоят из субъединиц, образующих структуру со сложной пространственной конфигурацией. Кроме поры обычно имеются молекулярные системы, которые выполняют разнообразные функции: открывание, закрывание, ионная избирательность, инактивация, рецепция, регуляция. Ионные каналы могут иметь несколько участков (сайтов) для связывания с управляющими веществами. Две важнейшие функциональные характеристики каналов — это избирательность и управляемость, отличающие канал от обычной водной поры.

Избирательность (*селективность*) по отношению к ионам определяется малым диаметром каналов, а также зарядом белковых субъединиц, формирующих стенки канала, которые электрически притягивают или отталкивают ионы. Суженный участок внутри канала называется *селективным фильтром*. Специальные места сужения и особым образом расположенные заряженные химические группировки на внутренней стенке канала позволяют пропускать ионы только одного типа. Ионы различны по атомному радиусу, трехмерной конфигурации, величине и знаку заряда, количеству водных оболочек (гидратационному числу). Ионные каналы разного типа преимущественно пропускают какой-либо один ион (например, K^+, Na^+, Ca^{2+}). Некоторые типы каналов проницаемы для катионов, другие для анионов. Есть и относительно неселективные каналы, например постоянно открытые так называемые *каналы утечки*, пропускающие главным образом ионы K^+ и в меньшей степени — Na^+ (см. 4.2 «Потенциал покоя»).

Понятие *управляемости* (*регулируемости*) работы ионных каналов учитывает прежде всего природу факторов, которые регулируют их открывание и закрывание. Каналы могут поддерживать ионные концентрации внутри клетки благодаря тому, что они не находятся постоянно в открытом состоянии (исключение составляют каналы утечки). Переходы между открытым (активным) и закрытым состояниями обеспечиваются *воротными механизмами* — структурами узкой внутримембранной части канала. Конформация ворот изменяется в ответ на специфическое возмущение мембраны, вызываемое физическим (электрическим, механическим) или химическим фактором, который воздействует снаружи или изнутри клетки. Пребывание канала в открытом или закрытом состоянии соответствует случайным флуктуациям конформации белка. Базовый переход из закрытого состояния в открытое и наоборот определяется повышением *вероятности* нахождения белка в соответствующей конформации. Изменения вероятности происходят под действием управляющих (регулирующих) факторов, которые поступают снаружи либо изнутри клетки.

Классификация разнообразных ионных каналов (известно более чем 100 типов каналов) осложняется тем, что ее можно проводить на основании разных параметров. В качестве базовой классификации может служить их деление на семейства по способу управления, иначе говоря, в зависимости от природы фактора, регулирующего их открывание. Наиболее распространенными и изученными являются *потенциал-управляемые* и *лиганд-управляемые* каналы.

Потенциал-зависимые каналы (voltage-gated — потенциал-управляемые, потенциал-активируемые) открываются в ответ на сдвиг мембранного потенциала клетки. Среди таких каналов есть селективные (натриевые, калиевые, кальциевые) и неселективные (катионные). Молекулы каналов этого семейства устроены достаточно сложно. Их функциональные компоненты — *устье* (обращенное в сторону, откуда поступает ион), *селективный фильтр*, *воротные механизмы* и *сенсор напряжения*. *Воротный механизм* — это группа атомов в молекуле канала, несущая электрический заряд и способная к локальным смещениям (конформациям) внутри молекулы в ответ на действие электрического поля. Предполагается, что электрическое поле воздействует на *сенсор напряжения*, функция которого состоит в том, чтобы определить уровень трансмембранной разности потенциалов. Затем сенсор передает эту информацию на молекулу канала, что приводит к изменению ее конформации и соответствующему изменению частоты открывания и закрывания канала. Химические группировки, выполняющие функцию ворот, в зависимости от своего местоположения либо перекрывают просвет ионной поры, т. е. запирают (инактивируют) канал, либо открывают просвет поры. В канале могут быть два воротных механизма, действующих в противоположном направлении. Именно такое устройство характерно для *натриевого канала*. В покое, когда канал закрыт, одни ворота (активационные) закрыты, а другие (инактивационные) — открыты. Под влиянием деполяризации плазматической мембраны обе заряженные воротные группировки смещаются почти одновременно, но в противоположном направлении. Поскольку инактивационные ворота смещаются более медленно, канал успевает сначала активироваться (открывается), а затем инактивироваться (закрывается). В отличие от состояния покоя, при котором канал тоже закрыт, в состоянии *инактивации* канал не может вновь открыться до тех пор, пока не закончится фаза реполяризации мембраны. Присутствие двух типов ворот обеспечивает возможность саморегуляции работы Na^+-канала. Следует отметить, что канал проводит ток по принципу «все или ничего», т. е. ворота канала резко открываются и затем так же резко закрываются, причем в открытом состоянии канал находится в течение периода времени от долей миллисекунды до нескольких миллисекунд. При одном уровне потенциала канал может оставаться практически постоянно все время закрытым, а при другом уровне — почти все время открытым. При промежуточ-

ных уровнях мембранного потенциала ворота Na^+-канала имеют склонность периодически быстро открываться и закрываться, обеспечивая среднее значение тока. Таким образом, для Na^+-канала возможны три состояния: закрытое, открытое и инактивированное.

Лиганд-управляемые каналы (ligand-gated — лиганд-зависимые, лиганд-активируемые, рецептор-активируемые, хемоуправляемые) преобразуют приходящие к клетке химические сигналы в электрические. Ионная проницаемость каналов изменяется только при взаимодействии специфического активного центра белкового макрокомплекса с медиаторными молекулами — нейромедиаторами, гормонами (см. 6.2.4). Активный центр (*рецепторный участок*) находится на наружной либо на внутренней (цитоплазматической) поверхности мембраны. Связывание рецептора с медиатором приводит к изменению конформации канала, так что он открывается. Открытые каналы пропускают ионы, и возникает электрический потенциал, сила которого зависит от количества поступившего медиатора и продолжительности его присутствия около рецепторов. В это семейство входят каналы с разной ионной селективностью (натриевые, калиевые, кальциевые, хлорные). Особую группу составляют ионные каналы, рецепторы которых сопряжены с циклическими нуклеотидами. Примеры — каналы, обеспечивающие преобразование химических стимулов в электрические сигналы в обонятельных и вкусовых рецепторах.

Ионные каналы «двойного управления» открываются при совместном воздействии лиганда и электрического потенциала мембраны. Пример — комплекс NMDA-рецептора с ионным каналом. В составе этого комплекса имеется сложный рецептор из 8 сайтов, с которыми могут связываться различные лиганды.

Механоуправляемые каналы (stress-gated, stretch-activated — механочувствительные, активируемые натяжением мембраны) открываются или закрываются в результате изменений натяжения мембраны, передаваемых преимущественно через цитоскелет. Ионные каналы этого типа присутствуют в клетках кортиевого органа внутреннего уха, в механорецепторах кожи (см. главу 12). В волосковых клетках внутреннего уха позвоночных ионные каналы, преобразующие механический стимул в электрический сигнал (рецепторный потенциал), представляют собой неизбирательные катионные каналы со значительной кальциевой проводимостью.

Неуправляемые калий-натриевые каналы утечки (leak channels; встречается также термин «проточные каналы»). Постоянно открытые каналы, через которые в состоянии покоя клетки осуществляется выход K^+ и вход Na^+; результирующий ток носит название тока утечки (leak current). Проницаемость каналов к ионам K^+ в среднем в 100 раз выше, чем к Na^+. Каналы участвуют в формировании потенциала покоя (см. 4.2).

Мембрана нейронов обладает широким набором каналов. Для одного иона существуют каналы разного типа. Например, ионы K^+ могут проходить через потенциал-управляемые, лиганд-управляемые, механоуправляемые каналы; лиганд-управляемые K^+-каналы различны по природе соединения, активирующего их проводимость.

4.1.2. Активный транспорт

Этот вид транспорта через мембрану отличается от пассивного тем, что перемещение ионов осуществляется против их электрохимического градиента (из области низкой концентрации в область высокой концентрации) с помощью молекул-переносчиков (так называемых насосов) и требует затраты энергии (рис. 4.2).

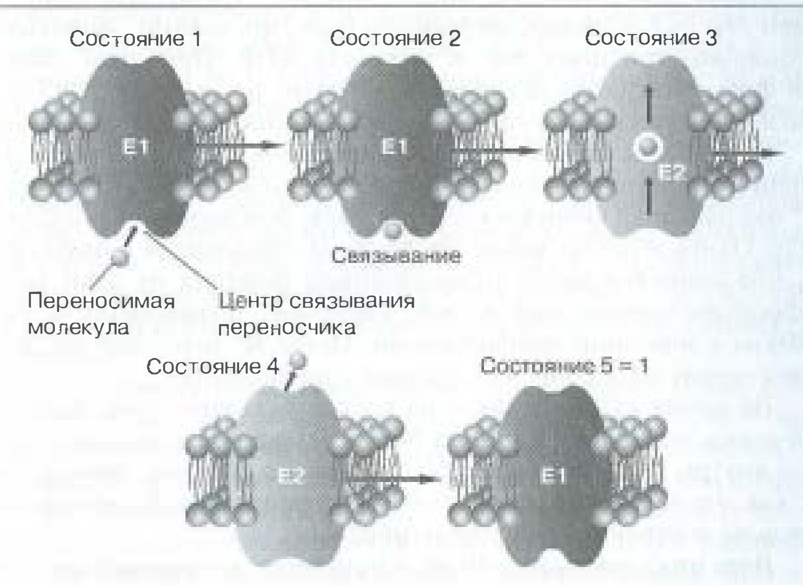


Рис. 4.2. Гипотетическая модель трансмембранного транспорта веществ при помощи белка-переносчика. Состояние 1 — перемещаемая молекула (ПМ) находится в растворе, с которым контактирует центр специфического связывания (ЦСС) переносчика; состояние 2 — ПМ связывается с ЦСС; состояние 3 — в результате взаимодействия ПМ с ЦСС изменяется конформация переносчика (от E1 к E2), так что ЦСС вместе с ПМ смещается к противоположной стороне мембраны; состояние 4 — разобщение ПМ и ЦСС; состояние 5 — ЦСС возвращается в исходное положение за счет перехода конформации переносчика от E2 к E1, и транспорт ПМ через мембрану завершается

Переносчики и ионные каналы сходны по многим физико-химическим характеристикам. Те и другие представляют собой химически специфичные трансмембранные белки. Однако по сравнению с ионными каналами белки-переносчики перемещают за один и тот же промежуток времени в несколько тысяч раз меньшее число ионов. Это естественно хотя бы потому, что конформация переносчика должна измениться при переносе каждой молекулы, тогда как для открывания ионного канала его конформация меняется только один раз, после чего происходит непрерывный поток ионов.

В деятельности нервных клеток важную роль играет *натрий-калиевая АТФаза* (Na^+/K^+-*насос*), крупный белок (~1000 аминокислот), встроенный в мембрану. Домен молекулы, ориентированный внутрь клетки, несет на себе участки (сайты) связывания Na^+ и АТФ, а наружный домен — участки связывания K^+.

Насос действует следующим образом. На первом этапе цикла домен Na^+/K^+-АТФазы, обращенный внутрь клетки, захватывает из цитоплазмы три иона Na^+ и молекулу АТФ. При этом стимулируется ферментативная активность АТФазы, расщепляется АТФ и высокоэнергетическая фосфатная группа присоединяется к молекуле Na^+/K^+-АТФазы (происходит фосфорилирование), что приводит к изменению пространственной конфигурации молекулы. В итоге ионы Na^+ оказываются снаружи клетки и высвобождаются во внеклеточную среду. Одновременно молекула АТФазы связывается с двумя ионами K^+, что сопровождается отсоединением фосфата от этой молекулы (дефосфорилированием) и, как следствие, возвращением Na^+/K^+-АТФазы к исходной конфигурации. Ионы K^+ переходят на внутреннюю сторону мембраны и поступают в цитоплазму.

Во время каждого цикла из клетки удаляется один положительный заряд, поскольку три иона Na^+ перемещаются наружу, а два иона K^+ – внутрь. Следовательно, Na^+/K^+-насос является электрогенным, так как он обеспечивает увеличение отрицательного электрического заряда на внутренней стороне мембраны.

Весь цикл занимает ~10 мс и повторяется многократно. Перенос ионов может происходить с очень высокой скоростью, до 600 ионов Na^+ в секунду. В реальных нейронах скорость переноса определяется присутствием ионов Na^+ в клетке и резко возрастает в случае их поступления извне.

Каждый последующий этап цикла зависит от предыдущего; если выпадает хотя бы один этап, останавливается весь цикл и работа Na^+/K^+-насоса прекращается. Специфическим блокатором Na^+/K^+-АТФазы является *строфантин* (*уабаин*; выделен из семян лианы Strophanthus kombe, семейство Кутровые), присоединяющийся к участку связывания K^+.

4.2. Потенциал покоя

Электрические процессы в нейронах возможны благодаря тому, что между внутренней и наружной стороной плазматической мембраны поддерживается (как и в других живых клетках) разность потенциалов — *мембранный потенциал*. Уменьшение мембранного потенциала называется *деполяризацией*, увеличение — *гиперполяризацией*. В деятельности нейрона, т. е. генерировании и передаче сигналов, важнейшую роль играют кратковременные сдвиги мембранного потенциала.

В состоянии покоя мембрана нервной клетки заряжена изнутри отрицательно по отношению к заряду своей наружной поверхности; при этом разность потенциалов (*потенциал покоя*) составляет ~70—90 мВ. Это обусловлено свойствами клеточной мембраны (см. выше), благодаря которым внутриклеточная среда значительно отличается от внеклеточной по содержанию ионов натрия, калия и хлора. Например, в аксоне кальмара концентрация K^+ в 20—30 раз выше (~400 мМ), а концентрации Na^+ и Cl^- примерно в 10 раз ниже (~50 мМ и 40—150 мМ), чем вне клетки (20 мМ, 440 мМ и 550 мМ соответственно).

Ионный баланс обеспечивается благодаря *активному транспорту ионов* посредством Na^+/K^+*-насоса* (*натрий-калиевой АТФазы* (см. 4.1 «Ионный транспорт через клеточную мембрану нейронов»). Во время каждого цикла работы насоса из клетки выводятся три иона Na^+, а в клетку поступают два иона K^+, так что из клетки удаляется один положительный заряд. Следовательно, Na^+/K^+-насос увеличивает отрицательный электрический заряд на внутренней стороне мембраны.

В создание потенциала покоя вносит также вклад *пассивный транспорт ионов* через постоянно открытые K^+-каналы — так называемые K^+*-каналы утечки.* Так как благодаря работе Na^+/K^+-насоса концентрация K^+ внутри клетки существенно выше, чем снаружи, эти катионы стремятся путем диффузии перейти по градиенту концентрации, т. е. из клетки. Одновременно внутри клетки накапливаются крупные анионы, оставшиеся без своей положительной пары и не способные к диффузии через мембрану, — в основном белки и аминокислоты. Они создают электроотрицательность на внутренней стороне мембраны. Таким образом, градиент концентрации положительного иона, направленный изнутри наружу, ведет к появлению отрицательного заряда внутри клетки.

В итоге на внутренней стороне плазматической мембраны накапливается отрицательный электрический заряд, а на внешней стороне — положительный. Поскольку заряды противоположного знака притягивают друг друга, они располагаются поверхностно с внешней и с внутренней стороны мембраны, создавая разность потенциалов.

Формируется электрический градиент, направленный противоположно концентрационному. Когда эти два градиента уравновесят друг друга и суммарная движущая сила для диффузии K^+ станет равной нулю, выход K^+ прекратится; точнее, выход K^+ сравняется с его входом. Совокупность концентрационного и электрического градиентов иона называется его *электрохимическим градиентом*; этот фактор определяет направление диффузии ионов.

Уровень мембранного потенциала, при котором сила электрического градиента ионов K^+ уравновешивает силу их концентрационного градиента, называется *равновесным потенциалом* для K^+ (E_K). Значение E_K можно рассчитать по уравнению Нернста:

$$E_K = RT/zF \ln [K^+]_{out} / [K^+]_{in} = 2{,}3\ RT/F \lg [K^+]_{out} / [K^+]_{in},$$

где R, T, F и z — газовая постоянная, абсолютная температура, постоянная Фарадея и валентность иона соответственно; $[K^+]_{out}$ и $[K^+]_{in}$ — концентрации K^+ снаружи и внутри клетки соответственно. Валентность K^+ равна 1; $RT/F = 25$ (при 18 °C); при переходе от натурального логарифма (ln) к десятичному (lg) коэффициент равен 2,3. Для соотношения $[K^+]_{out}/[K^+]_{in} = 1/20$ десятичный логарифм равен –1,30; для $[K^+]_{out}/[K^+]_{in} = 1/30$ десятичный логарифм равен –1,48. Следовательно, для этих случаев значения E_K равны –80 мВ и –91 мВ соответственно. Аналогичным образом можно рассчитать равновесные потенциалы для других ионов: $E_{Na} = +55$ мВ, $E_{Cl} = -60$ мВ.

Реальный потенциал покоя (ПП) регистрируется в экспериментах с введением в крупную клетку стеклянного микроэлектрода (диаметр кончика < 1 мкм) (рис. 4.3). ПП близок к рассчитанному E_K, но обычно бывает несколько меньше E_K по своему абсолютному значению. Иначе говоря, ПП менее отрицателен, чем E_K. Объяснение состоит в том, что наряду с ионами K^+ через каналы утечки входит небольшое количество других катионов, а именно Na^+, которые уменьшают отрицательный заряд на внутренней стороне плазматической мембраны.



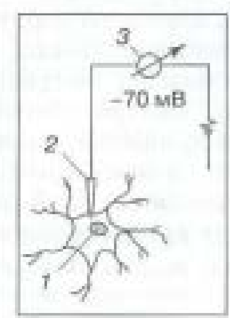


Рис. 4.3. Схема регистрации потенциала покоя нервной клетки: *1 — нейрон; 2 — внутриклеточный микроэлектрод; 3 — вольтметр*

Входящий ток Na^+, уменьшая ПП по абсолютному значению, делает нейрон более возбудимым. Если роль K^+ в формировании ПП состоит в обеспечении «базовой», несколько завышенной разности потенциалов между внутренней и наружной сторонами мембраны, то благодаря участию ионов Na^+ каждый тип нейрона «подстраивается» к генетически за-

данному уровню возбудимости. Чем больше в мембране Na^+-каналов утечки, а во внешней среде — ионов Na^+, тем меньше по абсолютному значению уровень ПП. Таким образом могут сформироваться нейроны с высокой либо с низкой возбудимостью, что важно для функционирования нервной системы.

Вклад Na^+-тока утечки компенсируется работой Na^+/K^+-насоса. Об этом свидетельствует тот факт, что при отравлении строфантином (уабаином) ПП падает, постепенно приближаясь к нулю.

Возможность иона проходить через мембрану характеризуется ее *проницаемостью* (P_i) для этого иона (см. 4.1). На уровне ПП ионные проницаемости (P_i) мембраны нейрона для K^+, Na^+, Cl^- находятся в примерном соотношении 1,00 : 0,04 : 0,45. Отсюда видно, что мембрана обладает проницаемостью и для ионов Cl^-, которая выше, чем проницаемость для Na^+. Тем не менее проницаемость как для Na^+, так и для Cl^- гораздо ниже, чем для K^+.

Значение ПП (V_m) с учетом относительных ионных проницаемостей, а также наружных и внутренних концентраций K^+, Na^+ и Cl^- может быть рассчитана по расширенному варианту уравнения Нернста, которое известно как уравнение Гольдмана:

$$V_m = \frac{RT}{F_Z} \ln \frac{P_{K+}\,[K^+]_{out} + P_{Na+}[Na^+]_{out} + P_{Cl-}\,[Cl^-]_{in}}{P_{K+}\,[K^+]_{in} + P_{Na+}[Na^+]_{in} + P_{Cl-}\,[Cl^-]_{out}}$$

Итак, уровень ПП определяется взаимодействием ряда факторов, из которых наиболее значимы входящий и выходящий K^+-токи, входящий Na^+-ток и работа Na^+/K^+-насоса. Итоговая величина ПП является результатом динамического равновесия всех этих процессов. Изменение любого из них сопровождается смещением уровня ПП.

4.3. Генерирование возбуждения

4.3.1. Местные потенциалы

Пассивные электротонические потенциалы. Если через микроэлектрод, введенный в клетку, пропускать слабые прямоугольные импульсы тока, возникает сдвиг мембранного потенциала, который пассивно распространяется по клеточной мембране с постепенным затуханием (рис. 4.4). Такой сдвиг потенциала называется *электротоническим потенциалом* или электротоном. При этом электрический ток проходит через постоянно открытые ионные каналы утечки (см. выше), без участия потенциал-зависимых ионных каналов. При выходящем направлении пропускаемого тока (т. е. когда на внутрикле-

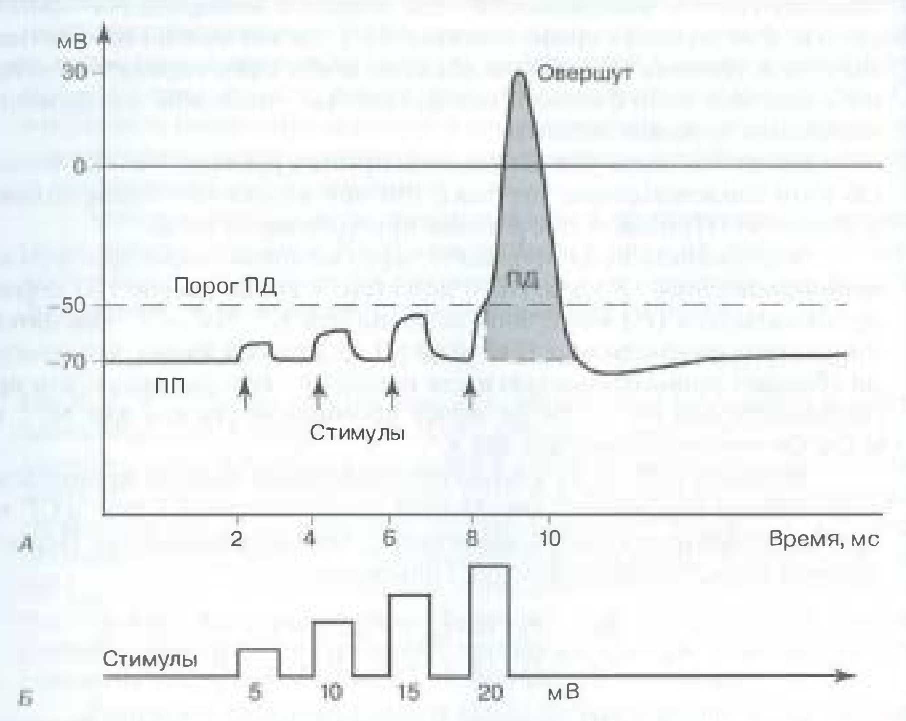


Рис. 4.4. Развитие ПД нейрона (*А*) при постепенном повышении амплитуды стимулов (*Б*)

точный микроэлектрод подается положительный потенциал) электротонические потенциалы представляют собой деполяризацию клеточной мембраны (снижение потенциала покоя). Токи противоположного направления (входящие) вызовут гиперполяризацию — зеркальное отражение тех электротонических потенциалов, которые наблюдались при деполяризующих токах (рис. 4.5). Амплитуда электротонических потенциалов пропорциональна силе пропускаемого тока. Расстояние, на которое они распространяются, зависит от продолжительности тока, но их подъем и спад замедлены из-за электрической емкости мембраны (см. 4.4).

Генерирование местных потенциалов. По мере увеличения силы выходящего тока (*стимула*) деполяризующие электротонические потенциалы перестают быть линейным отражением гиперполяризующих потенциалов, поскольку нарастают быстрее и достигают большей амплитуды, чем в случае пропускания токов входящего направления (см. рис. 4.5). Дело в том, что к пассивному электротоническому потенциалу добавляется активно развивающийся небольшой прирост,

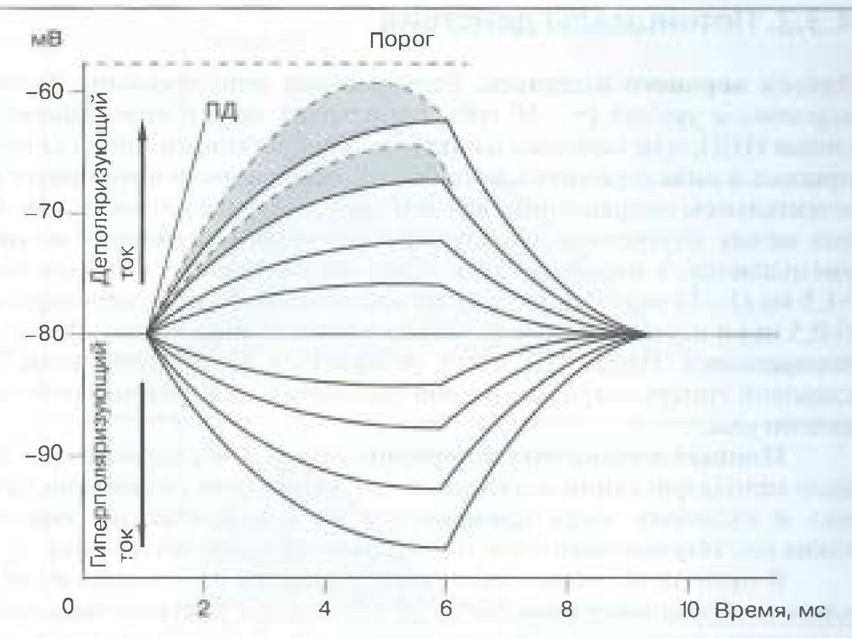


Рис. 4.5. Электротонические потенциалы и (заштрихованы) местные ответы (пояснения в тексте)

который называется *местным* (*локальным*) *потенциалом*. Активная местная реакция мембраны на стимул обусловлена тем, что в результате деполяризации начался вход Na^+ через ионные каналы, принадлежащие к классу потенциал-зависимых (см. выше). Пока местная деполяризация не доходит до порогового уровня, она компенсируется благодаря открыванию некоторого количества потенциал-зависимых K^+-каналов; выход K^+ через эти каналы возвращает мембранный потенциал к значению потенциала покоя. Местные потенциалы электротонически распространяются на короткие расстояния, в пределах 1—2 мм, их амплитуда градуально снижается и скорость распространения падает в соответствии с кабельными свойствами мембраны (см. рис. 4.4).

В естественных условиях организма местные потенциалы наблюдаются в специальных участках мембраны нейронов — там, где происходит возникновение или торможение сигналов (см. главу 6 «Синаптическая передача сигналов» и главу 12 «Сенсорные системы»). Эти потенциалы не могут служить для передачи сигналов на значительные расстояния, но играют важную роль во взаимодействиях между клетками, в генерации и распространении потенциалов действия.

4.3.2. Потенциалы действия

Запуск нервного импульса. Если местная деполяризация достигнет *порогового уровня* (~ –50 мВ), происходит запуск *потенциала действия* (ПД), или *нервного импульса*. Это кратковременный активный процесс в виде стремительного сдвига мембранного потенциала в положительном направлении, причем отрицательная разность потенциалов между внутренней и наружной сторонами мембраны не просто уменьшается, а падает до нуля. Средняя длительность ПД составляет ~1,5 мс (1—10 мс). ПД состоит из восходящей фазы — деполяризации (~0,5 мс) и несколько более продолжительной нисходящей фазы — реполяризации. После ПД могут развиваться более длительные фазы следовой гиперполяризации либо деполяризации, обычно небольшой амплитуды.

Ионные механизмы генерирования ПД исследовались с помощью метода фиксации потенциала (см. выше); для разделения натриевых и калиевых токов применялись их специфические блокаторы, такие как тетродотоксин и тетраэтиламмоний соответственно.

В отличие от потенциала покоя, который слабо зависит от внеклеточной концентрации Na^+, ПД обусловлен кратковременным повышением проницаемости мембраны для Na^+, в результате чего в клетку быстро поступают положительно заряженные ионы Na^+ по градиенту их концентрации. Здесь необходимо перейти от понятия *проницаемости* канала к понятию *проводимости*. Как уже говорилось выше (см. 4.1 «Ионный транспорт через клеточную мембрану нейронов»), ионная проницаемость (P_i) — это свойство самого канала, характеризующее его способность в открытом состоянии пропускать ионы определенного вида. Что касается электрической проводимости канала для иона (g_i), то это величина, обратная сопротивлению мембраны и зависящая не только от P_i, но также от количества и распределения ионов по обе стороны мембраны. Важная особенность Na^+-проводимости — положительная обратная связь между ее уровнем и величиной деполяризации мембраны. Когда мембранный потенциал падает до порогового значения, Na^+-проводимость повышается, что приводит к увеличению деполяризации; в результате Na^+-проводимость возрастает еще больше и т. д. Следовательно, в основе генерирования ПД по принципу «все или ничего» лежит самоусиливающийся (регенеративный) процесс. Цепная реакция, которой соответствует фаза нарастания ПД, продолжается до тех пор, пока мембранный потенциал не приблизится к натриевому равновесному потенциалу (E_{Na} ~ +50 мВ). Таким образом, в момент пика ПД внутренняя сторона мембраны приобретает положительный заряд по отношению к потенциалу наружной среды, так что трансмембранная разность потенциалов доходит до ~ +30 мВ. Это явление носит назва-

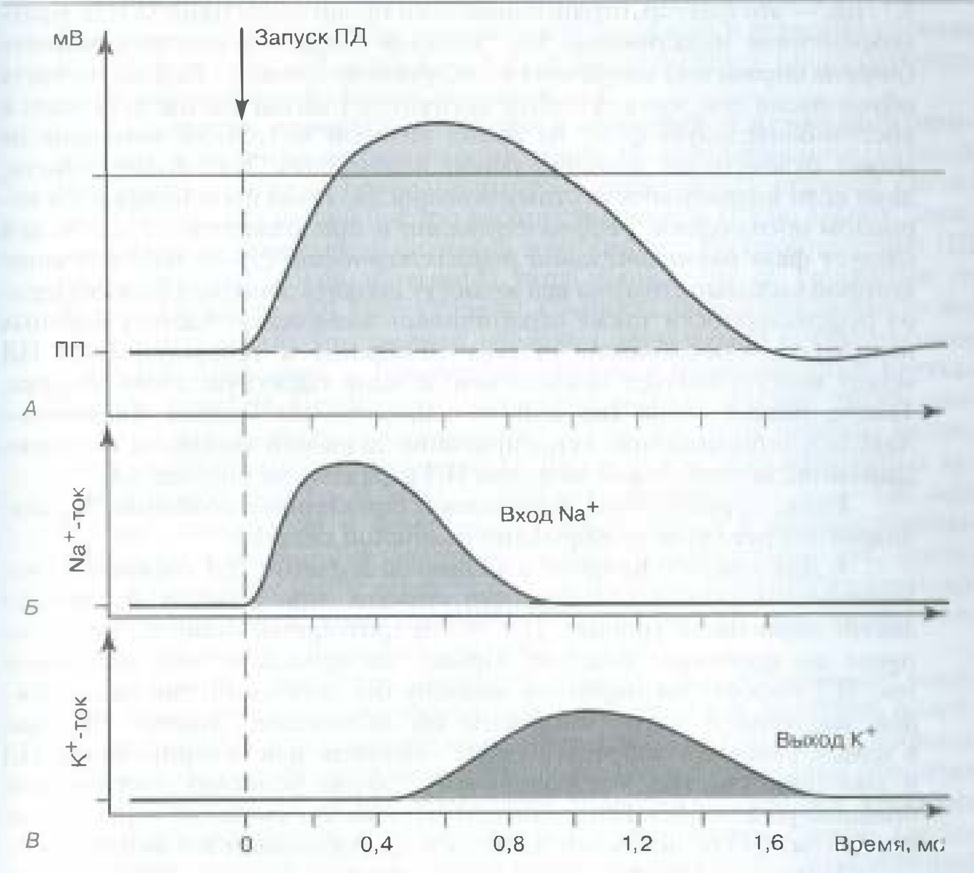


Рис. 4.6. Записи потенциала действия (*А*), Na^+-токи (*Б*) и K^+-токи (*В*)

ние «овершут» (англ. overshoot — выброс за установленные пределы, перелет). Далее происходит реверсия (лат. reversio — возврат) полярности мембранного потенциала (см. рис. 4.4).

Мембранный потенциал возвращается к отрицательному значению благодаря двум событиям (рис. 4.6), а именно: Na^+-каналы переходят в закрытое инактивированное состояние (см. 4.1 «Ионный транспорт через клеточную мембрану нейронов»), и в то же время открываются потенциал-зависимые K^+-каналы задержанного выпрямления. Они реагируют на изменение мембранного потенциала почти так же, как Na^+-каналы, но с запозданием. Выходящий K^+-ток возвращает мембранный потенциал к уровню калиевого равновесного потенциала (E_K), т. е. к потенциалу покоя. Следовательно, выходящий

K^+-ток — это фактор, ограничивающий продолжительность ПД. Кратковременная инактивация Na^+-каналов создает невосприимчивость (*рефрактерность*) мембраны к следующему стимулу. Рефрактерность обусловлена тем, что состояние активного участка аксона переходит в восстановительную фазу, во время которой клеточная мембрана не может отвечать на деполяризацию изменением Na^+-проводимости, даже если интенсивность стимула возросла. Такая фаза называется периодом *абсолютной рефрактерности* и продолжается ~1 мс. За ней следует фаза *относительной рефрактерности* (5—10 мс), в течение которой сильные стимулы все же могут вызвать деполяризацию. Период рефрактерности также ограничивает возможную частоту нервных импульсов. Способность участка мембраны к генерированию ПД может восстановиться меньше чем за одну тысячную долю секунды. Такова общая схема (на основе классической модели Ходжкина—Хаксли), описывающая генерирование нервного импульса в аксоне. Динамика ионных токов во время ПД отражена на рисунке 4.6.

Итак, нервные импульсы имеют характерные особенности, значимые для передачи информации в нервной системе.

1. Для каждого нейрона *амплитуда и форма ПД постоянны* независимо от силы и длительности стимула (при условии, что стимул достиг порогового уровня). ПД — это триггерный процесс, после запуска он протекает подобно взрыву, по принципу «все или ничего». ПД «бежит» по нервному волокну без затухания, так как в каждой следующей точке мембраны он *возникает заново*. Импульс в одном участке мембраны служит стимулом для генерирования ПД в соседнем участке, благодаря чему сигнал успешно преодолевает большие расстояния. Пассивные электрические свойства нервного волокна (см. 4.4) не искажают импульс и не уменьшают его амплитуду.

2. Нервные импульсы (в отличие от местных потенциалов) идут по аксону *только в одном направлении*, так как за каждым ПД следует период «молчания» — *рефрактерности*, когда второй импульс возникнуть не может. Рефрактерность ограничивает и возможную частоту нервных импульсов.

3. Принцип «все или ничего» и наличие рефрактерности *исключают возможность суммирования ПД*. Таким образом, передача информации в нейронных системах носит *дискретный* характер.

Некоторые типы нейронов генерируют ПД преимущественно благодаря входящим токам ионов Ca^{2+}. Мембрана одной и той же клетки может содержать ионные каналы для Na^+ и для Ca^{2+}. Кальциевые токи протекают медленнее, чем Na^+-токи, поэтому кальциевые ПД более продолжительны, чем натриевые. Плотность распределения Ca^{2+}-каналов на мембране обычно меньше, чем плотность Na^+-каналов. Однако вход ионов Ca^{2+} в клетку играет существенную роль. Главная функция Ca^{2+} состоит в сопряжении электрических сигналов

с внутриклеточными процессами. Ионы Ca^{2+} необходимы для высвобождения нейромедиатора в химических синапсах и передачи сигнала в электрических синапсах (см. 6.1). Ca^{2+} регулирует проницаемость мембраны для других ионов, в частности K^{+}.

Скорость проведения нервного импульса в немиелинизированных и миелинизированных аксонах. На генерировании нервных импульсов основана коммуникативная деятельность нервной системы. От того, насколько быстро распространяются ПД по аксону, зависит скорость проведения сигналов в организме. Распространение ПД вдоль нервных волокон разного типа происходит со скоростью от 40 м/с (150 км/ч) до 0,5 м/с (2 км/ч). Скорость зависит от диаметра аксона и от наличия *миелиновой оболочки*, образуемой вокруг аксонов клетками нейроглии — олигодендроцитами и шванновскими клетками (см. главу 9). Немиелинизированные аксоны обычно имеют диаметр < 1 мкм и скорость проведения < 2,5 мс. Крупные нервные волокна позвоночных миелинизированы. Диаметр миелинизированных аксонов составляет 1—20 мкм, а скорость проведения — 3—120 м/с. Сигнал, возникший в рецепторе стопы человека и распространяющийся по немиелинизированному аксону со скоростью 1 м/с, поступает к спинному мозгу через ~1 с. Мотонейрон, миелинизированный аксон которого проводит сигналы со скоростью 100 м/с, вызовет сокращение мышцы пальца стопы через ~10 мс.

Миелин — вещество липидной природы, которое обладает высоким электрическим сопротивлением и действует как изолятор, подобно резиновому или пластиковому покрытию электрического провода. Суммарное сопротивление мембраны аксона и миелиновой оболочки очень велико, но между соседними миелинизирующими клетками (олигодендроцитами) есть промежутки — *перехваты Ранвье*, где сопротивление току, протекающему между аксоплазмой и внеклеточной жидкостью, более низкое. Именно здесь через мембрану аксона проходит ток, который обеспечивает генерирование следующего ПД. В результате импульс «перескакивает» от перехвата к перехвату (так называемое *сальтаторное проведение*) и пробегает по миелинизированному аксону быстрее, чем по немиелинизированному. Кроме того, миелиновая оболочка препятствует электрическому взаимодействию между соседними аксонами в нервном стволе, предотвращая искажение передаваемых данных.

> О том, насколько важна функциональная роль миелиновой оболочки аксонов, можно судить по степени тяжести последствий ее повреждения при рассеянном склерозе — хроническом аутоиммунном заболевании. У больных нарушаются произвольные движения, страдают зрение, память, ориентация во времени и в пространстве, возникают судороги, парезы, вплоть до развития параличей.

На скорость проведения нервных импульсов влияет температура; по мере ее повышения (в пределах до ~40 °C) скорость проведения увеличивается. Так, например, у холоднокровного животного (лягушки) миелинизированные аксоны диаметром 3,5 мкм проводят импульсы со скоростью 30 м/с, тогда как аксоны такого же диаметра у теплокровного животного (кошки) — со скоростью 90 м/с.

4.4. Пассивные электрические свойства нервной клетки

Цилиндрическое нервное волокно, находящееся в межклеточной среде, можно сравнить с подводным электрическим кабелем, который окружен морской водой (т. е. раствором электролита). Подобно кабелю, нервное волокно состоит из осевого проводника (аксоплазмы) и изолирующей оболочки (плазматической мембраны). Электрические характеристики, определяющие пассивное распространение сигналов от их источника, часто называются *кабельными свойствами*. Если на одном конце кабеля находится источник напряжения, то по стержню кабеля в продольном направлении протекает ток, который частично теряется через оболочку в окружающую среду. Расстояние, на которое распространяется ток, зависит от проводимости стержня и от того, насколько эффективно изолирующая оболочка предотвращает потери тока.

Кабельная модель аксона состоит из четырех пассивных электрических элементов: малое сопротивление аксоплазмы, малое сопротивление внеклеточной жидкости, большое сопротивление плазматической мембраны, емкость мембраны. Свойства этих электрических элементов пассивные, поскольку они не изменяются при сдвигах подаваемого напряжения. Активные реакции мембраны обеспечиваются изменениями ее сопротивления в ответ на подаваемое напряжение. Сопротивление и емкость мембраны включены в электрическую цепь параллельно друг другу.

Сопротивление мембраны. Величина сдвига мембранного потенциала (ΔV_m) в точке пропускания тока (I) через мембрану зависит от *входного сопротивления мембраны* (R_{input}), препятствующего протеканию тока. Согласно закону Ома, $R_{input} = \Delta V_m/I$. Величина, обратная входному сопротивлению, характеризует способность мембраны пропускать ток и называется *проводимостью мембраны*: $G_m = 1/\Delta V_m$. При одинаковых свойствах мембраны сопротивление мембраны тем выше, чем меньше размеры клетки, и колеблется в пределах 10^5–10^8 Ом.

Измерение входного сопротивления производится без учета геометрических особенностей и размеров нейрона. Чтобы сравнивать свойства мембраны у клеток разной величины и формы, следует использовать *удельное сопротивление мембраны* (R_m), равное поперечному сопротивлению 1 см^2 мембраны. Для клеточных тел нейронов моллюсков R_m оценивается в 100 000 Ом • см^2, а для перехватов Ранвье аксонов лягушки — в 20 Ом • см^2.

Емкость мембраны. В нейробиологических исследованиях нужно учитывать еще одно физическое свойство мембраны — емкость, наличие которой замедляет временной ход восходящей и нисходящей фаз сдвига потенциала во время пропускания через мембрану прямоугольного импульса тока. Это объясняется тем, что клеточная мембрана способна не только проводить ионные токи, но также накапливать и разделять заряды.

Два слоя электролита (внеклеточной и внутриклеточной жидкости) по обе стороны мембраны можно сравнить с проводящими пластинами конденсатора, тогда как сама мембрана, которая содержит липиды (плохие проводники электрического тока), играет роль изолирующей прослойки. Емкость прямо пропорциональна площади поверхности мембраны: при большей площади наружной и внутренней пластины конденсатора мембрана удерживает более значительный заряд. Кроме того, емкость обратно пропорциональна толщине мембраны: чем тоньше мембрана, тем сильнее взаимодействие зарядов, удерживаемых на ее наружной и внутренней поверхностях. Толщина клеточных мембран составляет лишь ~7 нм, так что мембрана накапливает достаточно большой заряд. Входная емкость мембраны равна отношению заряда (в кулонах), возникшего на каждой стороне мембраны, к изменению мембранного потенциала: $C_{input} = q/\Delta V_m$. C_{input} измеряется в фарадах. Для разных нервных волокон удельная емкость мембраны приблизительно одинакова, ~1 мкФ/см^2.

Вольт-амперные характеристики. График соотношения между сдвигом мембранного потенциала (ΔV_m) и величиной импульсов деполяризующего или гиперполяризующего тока (ΔI), пропускаемого через клетку, называется *вольт-амперной характеристикой* (рис. 4.7). Построение кривой позволяет выяснить, является ли входное сопротивление клетки пассивным или же зависит от мембранного потенциала, т. е. мембрана обладает активными свойствами. Если R_{input}, определяемое по наклону кривой, не зависит от ΔV_m, то вольт-амперная характеристика линейная и, следовательно, входное сопротивление клетки ведет себя пассивно. Однако для большинства клеток кривые нелинейны, т. е. мембрана обнаруживает меньшее сопротивление для тока определенного направления (см. рис. 4.7).

Асимметрия сопротивления мембраны (феномен, называемый *выпрямлением*) бывает двух видов. *Задержанное выпрямление* выра-

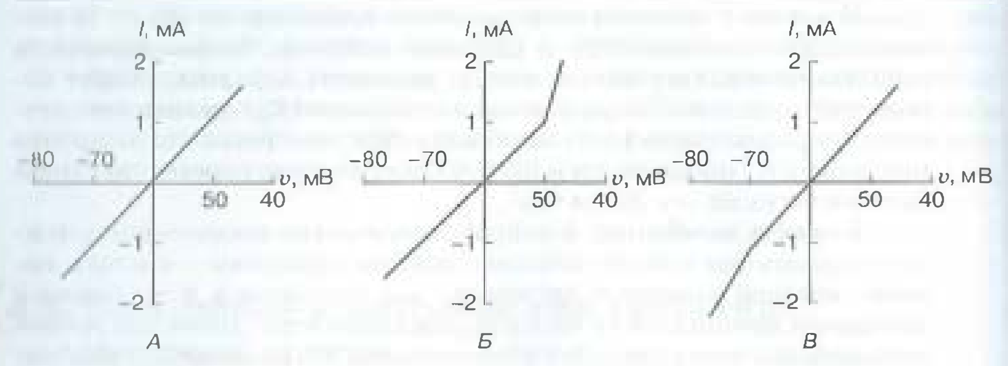


Рис. 4.7. Вольт-амперные характеристики мембраны:
А — линейная характеристика; Б — задержанное выпрямление; В — аномальное выпрямление

жается в том, что по мере нарастания выходящего (деполяризующего) тока кривая образует изгиб кверху (рис. 4.7, *Б*). Иначе говоря, снижение сопротивления (увеличение проводимости) мембраны замедляется в области значений мембранного потенциала, близких к порогу генерирования потенциала действия. *Аномальное выпрямление* имеет знак, обратный по отношению к знаку задержанного выпрямления, т. е. выражается в уменьшении сопротивления входящему (гиперполяризующему) току (см. рис. 4.7).

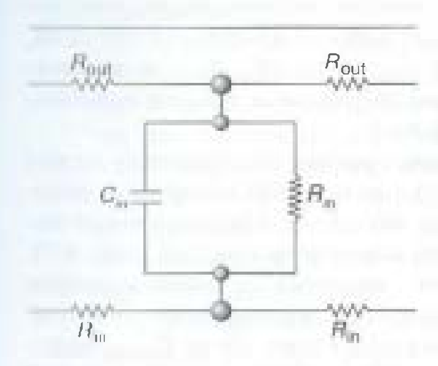


Рис. 4.8. Эквивалентная электрическая схема участка мембраны. Пассивный электротонический потенциал (см. рис. 4.5) определяется емкостными и резистивными свойствами мембраны

Эквивалентная электрическая схема участка мембраны демонстрирует, что емкость и сопротивление мембраны соединены параллельно (рис. 4.8). Если на мембрану подать прямоугольный импульс тока, он не может вызвать такой же прямоугольный сдвиг потенциала, поскольку мембранная емкость удерживает заряды. Изменение мембранного потенциала до нового значения, определяемого силой тока и сопротивлением мембраны, может произойти лишь после того, как заряд на емкости мембраны изменится до уровня, соответствующего новому мембранному потенциалу. Поэтому сначала ток пойдет по мембранной емкости (I_C, емкостный компонент тока). По мере приближения мембранного потенциала к новому уровню ток начинает течь и через сопротивле-

ние мембраны (I_R, резистивный компонент тока, или ионный ток — поскольку в живых клетках электрический заряд переносят ионы). Когда емкость зарядится полностью, весь ток потечет через сопротивление.

Таким образом, трансмембранный ток складывается из суммы двух компонентов: $I_m = I_R + I_C$.

Пассивные электрические свойства мембраны (и эквивалентной электрической схемы) можно описать с помощью двух параметров — это постоянная времени и постоянная длины.

Постоянная времени мембраны (τ_m) характеризует временной ход нарастания и спада сдвига электротонического потенциала, которые происходят по экспоненциальной кривой. Это время, в течение которого потенциал изменяется до уровня, соответствующего 63% своего максимального значения. Для клетки сферической формы постоянная времени равна произведению резистивного сопротивления (R_m) на емкость мембраны (C_m): $\tau_m = R_m \cdot C_m$. Постоянная времени нервного волокна или сферической клетки не зависит от их диаметра: при увеличении радиуса (а следовательно, и площади плазматической мембраны) не только возрастает емкость, но и снижается сопротивление, так что произведение RC не меняется.

Постоянная длины мембраны (λ_m) характеризует скорость снижения электротонического потенциала при его распространении. Она равна длине участка, на котором потенциал снижается до уровня, равного 37% своего исходного значения. В нервных клетках λ_m составляет 1—3 мм. С увеличением диаметра волокна ее значение возрастает. Из-за этих свойств нервного волокна сдвиг мембранного потенциала не может распространяться далеко от источника тока (местные потенциалы).

Пассивные свойства мембраны в существенной мере определяют возможность возникновения потенциалов действия в нейронах. Дело в том, что мембрана сомы и дендритов нервных клеток либо не способна генерировать ПД, либо имеет очень высокий порог, а постсинаптическая мембрана вообще электрически невозбудима. Следовательно, необходимым условием для возникновения ПД является распространение постсинаптических потенциалов на значительное расстояние (до нескольких миллиметров) от постсинаптической области до аксонного холмика — зоны повышенной возбудимости, где генерируются ПД. Временной ход и пространственное распределение постсинаптических потенциалов определяются постоянными времени и длины мембраны нейрона.

Проведение потенциалов действия. Аксоны проводят электричество хуже, чем технические кабели. Для передачи сигналов на расстояние, превышающее несколько миллиметров, пассивного распространения тока будет уже недостаточно, особенно если сигнал слаб

и непродолжителен. Это объясняется не только утечкой тока, но и тем, что вызванный током сдвиг мембранного потенциала совершается не мгновенно, а требует некоторого времени. Необходимое время зависит от емкости мембраны, т. е. от величины заряда, который должен накопиться по ту и другую сторону мембраны, чтобы мембранный потенциал действительно изменился. Мембранная емкость обусловливает как уменьшение скорости пассивной передачи сигналов, так и искажение их формы. Для точной передачи сигналов дальше нескольких миллиметров необходим, в дополнение к пассивным кабельным свойствам аксона, активный механизм, поддерживающий силу и форму сигнала на протяжении всего пути. Таким автоматически усиливаемым сигналом является потенциал действия.

Глава 5

Аксонный транспорт

Выше шла речь о протекающих в нейроне электрических процессах. Однако нужно иметь в виду, что в каждой клетке не менее важны перемещения химических соединений, а также клеточных органоидов.

В теле нейрона происходит непрерывный синтез молекул нейромедиаторов, макромолекул, органоидов, затем поступающих в аксон и дендриты. Окончаниями аксона захватываются белки, в том числе ферменты, которые следуют по аксону к телу клетки. Аналогичное передвижение материалов происходит в дендритах.

Активное перемещение веществ и органоидов между сомой и отростками нервной клетки получило название *аксонного транспорта*. Этот процесс требует затраты энергии и зависит от микротрубочек. Перемещение от тела клетки по направлению к нервным окончаниям называется *антероградным транспортом*, а в обратном направлении — *ретроградным*. Антероградная система транспортирует из тела клетки мембранные компоненты, органоиды, везикулы с нейропептидами, предшественники медиаторов, белки и другие компоненты. Ретроградная система удаляет из нервных окончаний использованные материалы (например, опустошенные синаптические пузырьки, которые в соме нейрона деградируются лизосомами), а также, вероятно, обеспечивает доставку к телу нейрона трофических факторов, вырабатываемых эффекторными органами (рис. 5.1).

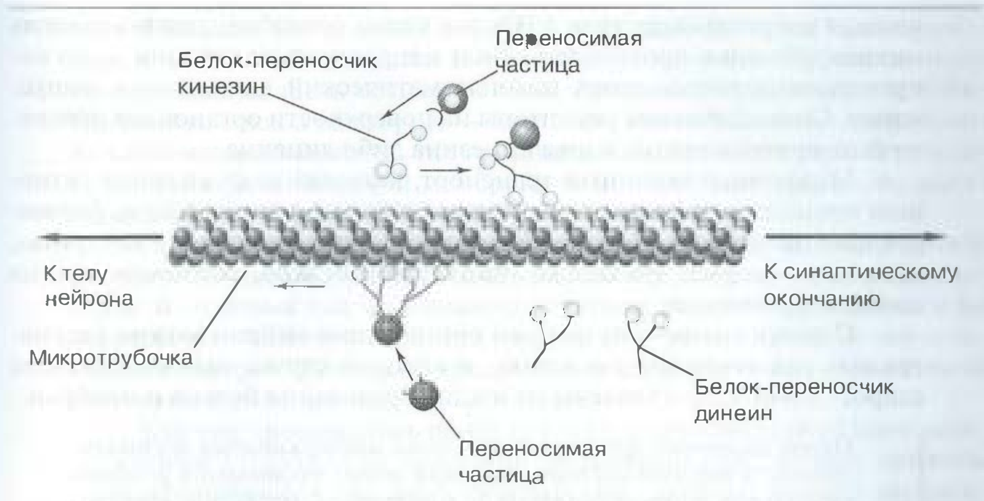


Рис. 5.1. Схема быстрого аксонного транспорта органеллы вдоль фрагмента микротрубочки (пояснения в тексте)

Существуют два компонента аксонного транспорта: *быстрый транспорт* (скорость 400—2000 мм/сут) и *медленный транспорт* (1—2 мм/сут). Обе транспортные системы имеются как в аксонах, так и в дендритах. Следует отметить, что даже самая большая скорость такого «биохимического» транспорта более чем на пять порядков меньше самой низкой скорости проведения нервного импульса; самые медленные импульсы проходят расстояние, равное одному микрону, быстрее чем за одну микросекунду. Вместе с тем аксонный транспорт несравненно эффективнее, чем, например, перемещение частиц посредством простой диффузии, и, следовательно, необходим для жизнедеятельности нервных клеток и иннервируемых органов.

Быстрый аксонный транспорт доставляет окруженные мембраной органоиды и митохондрии в пресинаптические окончания. С помощью быстрого транспорта синаптические пузырьки могут прибыть из сомы мотонейрона человека в нервно-мышечное соединение стопы примерно за 2,5 суток. Процесс быстрого транспорта обеспечивают образующие элементы цитоскелета — *микротрубочки*, которые создают систему направляющих тяжей. Микротрубочки обладают полярностью, поскольку составляющие их мономеры тубулина определенным образом ориентированы. Дистальный конец микротрубочки, расположенный дальше от тела клетки, получил название *плюс-конец*, проксимальный — *минус-конец*. Антероградный транспорт происходит при посредстве белка *кинезина*, а в ретроградном транспорте участвует белок, получивший название *цитоплазматический динеин*. Ис-

пользуя энергию гидролиза АТФ, эти белки способны двигаться вдоль микротрубочки в противоположных направлениях: кинезин — по направлению к плюс-концу, цитоплазматический динеин — к минус-концу. Специфические рецепторы на поверхности органоидов обеспечивают присоединение к ним кинезина либо динеина.

Медленный аксонный транспорт, который тоже является активным процессом, переносит растворимые белки, а также белки, формирующие цитоскелет. Подобный вид транспорта имеется и в дендритах, хотя они содержат несколько иной набор белков, ассоциированных с микротрубочками.

С точки зрения внутренней организации нейрон можно рассматривать как секреторную клетку, в которой структуры, выделяющие секрет, значительно удалены от места образования белков и мембран.

Путем аксонного транспорта не только поддерживается жизнедеятельность нервной системы, но также может происходить доставка патогенных микроорганизмов и токсических веществ к соответствующим мишеням. Примером может служить антероградный транспорт вируса герпеса (Herpes zoster) из нейронов спинальных ганглиев по сенсорным аксонам к коже, где он вызывает болезненные высыпания. Другой пример — ретроградный транспорт бактерий столбняка (Clostridium tetani) из ранки на конечности человека по двигательным аксонам к мотонейронам спинного мозга.

Глава 6

Синаптическая передача сигналов

Электрические сигналы передаются от одного нейрона к другому, а также к клеткам эффекторных органов (скелетных мышц, гладких мышц внутренних органов, желез внешней и внутренней секреции) через посредство специализированных межклеточных контактов — *синапсов.*

В состав типичного синапса входят три основных компонента: *пресинаптическое окончание* нейрона, посылающего сигнал, *постсинаптическая мембрана* клетки, принимающей сигнал, и структура между ними — *синаптическая щель* (структура шириной 20—40 нм).

Когда сигналы достигают пресинаптического окончания, активное распространение дискретных импульсов в большинстве случаев

прекращается. По способу передачи сигнала различают *электрические и химические синапсы.* В первом случае передача сигналов через синаптическую щель осуществляется в результате прохождения электрического тока, а во втором — благодаря высвобождению сигнального химического вещества, так называемого нейромедиатора. В результате в постсинаптической мембране возникают местные *постсинаптические потенциалы* (ПостСП).

Синапсы обладают полярностью, обеспечивая одностороннюю передачу сигналов от пресинаптических структур к постсинаптическим. В то время как потенциалы действия, распространяющиеся по аксонам по принципу «все или ничего» (см. выше), выполняют *коммуникативную функцию*, градуальные синаптические потенциалы участвуют в *интегративных процессах.*

Как уже упоминалось ранее (см. 1.1), в зависимости от того, между какими структурами нейронов образовано соединение, синапсы классифицируются на аксосоматические, аксо-аксонные, аксодендритные, дендродендритные. Особый вариант аксодендритных и аксосоматических синапсов — *аутапс*, т. е. контакт возвратной коллатерали аксона нервной клетки с ветвями ее собственного дендрита или тела. Аутаптические связи осуществляют саморегуляцию активности нейронов.

Так называемые *простые синапсы* образованы одним пресинаптическим окончанием с одной постсинаптической структурой. В ЦНС чаще наблюдаются разнообразные варианты *сложных синапсов.* Это могут быть последовательные синапсы, когда отросток первого нейрона контактирует с отростком второго, а тот — с отростком третьего (например, аксо-аксодендритные и аксо-дендродендритные синапсы); реципрокные синапсы (например, дендрит первого нейрона контактирует с дендритом второго, а тот — опять с дендритом первого); розетка пресинаптических выростов, каждый из которых контактирует с дендритами или телами нескольких нейронов; синаптическая гломерула в виде компактного скопления нервных окончаний от разных клеток с множеством взаимных соединений между этими окончаниями (например, две активные зоны пресинаптического окончания одного и того же аксона контактируют с двумя разными дендритными шипиками, а те, в свою очередь, образуют между собой дендродендритный синапс) и т. д. В некоторых сложных синапсах сочетаются оба способа передачи — электрический и химический. Сложные синапсы эффективно обеспечивают взаимодействие, обобщение влияний от соседних синапсов — *интеграцию сигналов.* А это очень важный элемент переработки сигналов в нервной системе. Синапсы такого типа особенно характерны для областей мозга, где происходит максимально сложная переработка информации (кора больших полушарий, кора мозжечка, таламус).

6.1. Электрические синапсы

Электрическая (электротоническая) передача была впервые выявлена в 1950-е гг. в нервной системе речного рака, в синапсе между гигантским аксоном брюшной нервной цепочки и двигательным нервом, снабжающим быструю мышцу-сгибатель хвоста. В пресинаптическое и в постсинаптическое волокно были введены стимулирующий и отводящий электроды. Ослабление деполяризующего тока при его распространении от пресинаптического волокна к постсинаптическому оказалось незначительным, что свидетельствовало о сохранении кабельных свойств в участке межнейронного контакта. В постсинаптическом волокне развивалась деполяризация, достаточная для запуска в нем потенциала действия. Сигналы проходили через контакт без синаптической задержки, характерной для химических синапсов (см. 6.2). При этом синапс пропускал деполяризующий ток только в одном направлении — от пресинаптической структуры к постсинаптической, т. е. контакт обладает выпрямляющими свойствами, благодаря которым передача осуществляется только в прямом, но не в обратном (антидромном) направлении. В то же время гиперполяризующие потенциалы проходили в обоих направлениях.

С тех пор электрические синапсы выявлены в разных отделах нервной системы беспозвоночных и позвоночных: в ганглиях моллюсков, червей, членистоногих, в спинном мозге рыб и амфибий, в различных отделах мозга млекопитающих и т. д.

Структура электрического синапса. Морфологическую основу электрической передачи составляет высокопроводящий *щелевой контакт*. Здесь пресинаптическая мембрана тесно прилегает к постсинаптической: ширина синаптической щели составляет всего 2—4 нм. Площадь контакта этих мембран относительно велика, благодаря чему обладающая высоким сопротивлением пресинаптическая структура может создавать ток, достаточный для деполяризации крупной постсинаптической клетки, даже если бы та обладала бесконечно низким входным сопротивлением.

В контактирующих мембранах каждой из двух клеток находятся *коннексоны* — белковые комплексы из шести субъединиц (коннексинов), которые окружают водную пору диаметром ~2 нм. Поры пресинаптической и постсинаптической мембран расположены напротив друг друга, образуя каналы, пронизывающие синаптическую щель. Через каналы проходят ионы и мелкие молекулы. Проводимость одиночного канала, сформированного двумя коннексонами, равна ~100 пСм. Таким образом, пресинаптическая и постсинаптическая мембраны соединены сетью каналов, обеспечивающей очень низкое сопротивление электрическому току. Кроме того, благодаря этим каналам ток не уходит во внеклеточную среду. Утечке тока через внеклеточную среду

также препятствует высокое сопротивление окружающих глиальных клеток.

Функциональная роль электрических синапсов. Токи, генерируемые в пресинаптическом окончании при поступлении нервного импульса, распространяются по низкоомному пути непосредственно к постсинаптическому нейрону. Мерой эффективности электрической передачи служит *коэффициент связи* — отношение постсинаптического потенциала (ПостСП) к пресинаптическому (ПреСП). Если, например, коэффициент равен 0,5, это означает, что ПостСП уменьшается в два раза при переходе от пресинаптической клетки к постсинаптической.

Проведение деполяризации через электрический синапс чаще происходит электротонически, однако через некоторые синапсы распространяется потенциал действия. Некоторые электрические синапсы обладают двусторонним проведением, хотя при этом ослабление ПостСП по отношению к ПреСП может составлять от 3 до 12. Электрические синапсы одностороннего проведения передают возбуждение только в прямом направлении от пресинаптического нейрона к постсинаптическому, т. е. обладают свойством *выпрямления*. Обнаружены и синапсы с двойным выпрямлением. Например, через контакты между сенсорными нейронами пиявки в прямом направлении хорошо проходят деполяризующие сдвиги потенциала и плохо — гиперполяризующие. Для передачи в обратном (антидромном) направлении характерны противоположные свойства. В электрических синапсах сигнал передается быстро, почти без задержки, свойственной для химических синапсов, или с небольшой задержкой.

Кроме того, для электрических синапсов характерно постоянство реакций при многократных воздействиях, поскольку они более устойчивы, чем химические синапсы, к метаболическим и другим влияниям (например, к изменениям температуры).

Функциональная роль электрических синапсов — осуществление срочной (без синаптической задержки) межклеточной передачи с высокой вероятностью того, что пресинаптический импульс вызовет возбуждение в постсинаптической клетке. Электрические синапсы находятся между нервными клетками, однотипными по структуре и функциям. Они обеспечивают синхронную активность групп нейронов при быстрых рефлекторных реакциях, например во время прыжков лягушки или плавательных движений рыбы. Такие поведенческие реакции важны при нападении хищника на жертву или при бегстве от врага.

В отличие от химических синапсов (см. 6.2), эффективность передачи в электрических синапсах, как правило, не претерпевает пластических изменений в результате предшествующей деятельности. Это было убедительно показано при оценке посттетанического облегчения передачи в химически-электрическом синапсе двойного действия и

цилиарном ганглии цыпленка: увеличение амплитуды было свойственно постсинаптическим потенциалам только химического, но не электрического происхождения. В функциональном отношении относительная стабильность электрических синапсов более важна, чем пластичность химических (см. 8.2), при стереотипных поведенческих реакциях — фиксированных действиях, определяемых *центральными программами* (см. главу 13). Вместе с тем следует упомянуть о возможности облегчения электротонических потенциалов в определенных условиях за счет того, что в течение высокочастотных залпов пресинаптические импульсы расширяются, а поскольку электрический синапс обладает свойствами частотного фильтра, он лучше проводит медленные сигналы. Еще одна возможная ситуация нейропластичности с участием электротонических синапсов — это кратковременное поддержание нейронной активности благодаря циркуляции импульсов в кольце электрически связанных клеток.

Электрические синапсы более типичны для нервной системы беспозвоночных (моллюсков, червей, членистоногих) и низших позвоночных, хотя имеются и у млекопитающих (особенно на стадии эмбрионального развития). Эволюция нервной системы сопровождается уменьшением количества электрических синапсов в пользу другого, более пластичного способа передачи — химического.

6.2. Химические синапсы

Наиболее распространенный в нервной системе вид межклеточных соединений — химические синапсы. Именно они преобладают в мозге млекопитающих. В химическом синапсе пресинаптическая и постсинаптическая клетки электрически изолированы друг от друга. Передачу сигнала осуществляет химический посредник — *нейромедиатор* (калька англоязычного термина — нейротрансмиттер). Между началом пресинаптической деполяризации и развитием постсинаптического потенциала существует синаптическая задержка ~0,5 мс. Благодаря химическому механизму передача обладает однонаправленностью — от пресинаптической клетки к постсинаптической. Скорость передачи в химических синапсах зависит от температуры среды и от метаболических процессов. В зависимости от природы нейромедиатора существуют возбуждающие и тормозные химические синапсы.

Схема работы химического синапса такова: деполяризация пресинаптического окончания — вход ионов Ca^{2+} в аксоплазму — высвобождение медиатора — диффузия медиатора через синаптическую щель — взаимодействие медиатора с молекулами-рецепторами постсинаптической мембраны — генерирование местного ПостСП — уда-

ление медиатора из синаптической щели (путем диффузии, ферментативного расщепления, обратного захвата пресинаптическим окончанием либо захвата глиальными клетками).

6.2.1. Квантово-везикулярная теория

В 1950-е гг. Б. Катц с коллегами подробно исследовал синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении (двигательной концевой пластинке) лягушки — объекте, удобном для применения электрофизиологических методов. С некоторыми оговорками можно сказать, что нервно-мышечные соединения устроены аналогично синапсам между нейронами, а также синапсам между нейронами и сенсорными рецепторами. (При этом следует отметить, что организация периферического управления мышцами особенно сложна у беспозвоночных: полинейронная иннервация мышечных волокон, присутствие как возбуждающих, так и тормозных синапсов. У позвоночных более сложно устроен центральный двигательный контроль.)

Именно в опытах на нервно-мышечном синапсе были получены выразительные факты, положившие начало квантовой гипотезе, согласно которой нейромедиатор (в этом синапсе — ацетилхолин, АцХ) высвобождается из пресинаптического окончания дискретными мультимолекулярными порциями — квантами. В отсутствие нервных импульсов кванты АцХ высвобождаются спонтанно с низкой частотой, вызывая так называемые миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП). Частота МПКП повышается при деполяризации пресинаптического окончания. Амплитуда МПКП зависит от размера кванта (т. е. числа молекул медиатора) и от чувствительности постсинаптической мембраны к медиатору. При поступлении пресинаптического нервного импульса высвобождается практически синхронно большое число квантов, так что возникает постсинаптический потенциал, который применительно к нервно-мышечному синапсу называется *потенциалом концевой пластинки* (ПКП). В нормальных физиологических условиях ПКП обусловлен высвобождением не менее 300 квантов медиатора и достигает пороговой амплитуды 40—50 мВ. В результате в постсинаптической клетке (мышечном волокне) генерируется потенциал действия (ПД).

Каждый квант медиатора активирует в постсинаптической мембране от ~15 до ~1500 белковых молекул — рецепторов (их количество значительно варьирует в разных типах синапсов), вызывая сдвиг потенциала и/или метаболизма постсинаптической клетки.

Эта концепция получила подтверждение и развитие при изучении различных синапсов, в том числе с применением электронно-микроскопических и биохимических методов. В качестве морфологического коррелята квантам медиатора были обнаружены синаптиче-

ские пузырьки (везикулы) диаметром от 40 до 200 нм, число которых уменьшается при интенсивной активности пресинаптических окончаний. Присутствие везикул считается одним из наиболее важных критериев химического синапса. Таким образом, на основе квантовой гипотезы сформировалась *квантово-везикулярная теория*.

Как показали экспериментальные данные, запас синаптических пузырьков неоднороден и его можно подразделить по крайней мере на две субпопуляции. Одна из них — фракция так называемого *доступного медиатора* (available transmitter). Преимущественно это вновь синтезированный нейромедиатор; он находится в пузырьках, которые непосредственно готовы к экзоцитозу и подвергаются быстрому круговороту. Другая субпопуляция пузырьков содержит *фракцию депонированного, резервного медиатора*, высвобождаемого только при активации пресинаптических окончаний, т. е. при повышенном входе в них Ca^{2+}.

Согласно результатам статистического анализа, амплитуда постсинаптического ответа (возбуждающего либо тормозного постсинаптического тока или потенциала) всегда кратна величине элементарного миниатюрного тока (потенциала) — ответа на один квант медиатора. Средняя амплитуда постсинаптического тока подчиняется формуле $m = qnp$. Величину m называют *квантовым составом* постсинаптического тока/потенциала; q — средняя амплитуда элементарного тока, вызываемого одним квантом медиатора (содержимым одного синаптического пузырька); n — число квантов доступного медиатора, либо число участков высвобождения (активных зон) пресинаптической мембраны, либо число постсинаптических рецепторов, способных к взаимодействию с медиатором; p — средняя вероятность высвобождения кванта (т. е. вероятность слияния синаптического пузырька с участком высвобождения, которая зависит от внутриклеточной концентрации Ca^{2+}).

Следует учитывать, что статистический анализ возможен только в ситуации, когда элементарные реакции, из которых складывается постсинаптический ток (и потенциал), обладают постоянными характеристиками. Для этого необходимы следующие условия: все синаптические пузырьки содержат одинаковое количество медиатора (размеры кванта постоянны); каждый пузырек подвергается экзоцитозу независимо от других (каждый квант имеет вероятность высвобождения, независимую от высвобождения других); при взаимодействии постсинаптических рецепторов с содержимым одного пузырька не происходит их насыщение. Все это может быть справедливо для крупного специализированного синапса, такого как нервно-мышечное соединение, где пресинаптическая мембрана имеет много участков высвобождения, квант нейромедиатора состоит не менее чем из 1000 молекул АцХ, а постсинаптическая мембрана содержит тысячи ацетилхолиновых рецепторов.

Иная ситуация в межнейронных синапсах, морфологические типы которых очень разнообразны. В простых синапсах небольшая терминаль образует единичный контакт с маленькой постсинаптической структурой; площадь этого контакта невелика, квант состоит из 10—100 молекул медиатора, а постсинаптических рецепторов так мало, что их насыщение может наступить в результате взаимодействия с молекулами одного кванта медиатора. В сложных синапсах (а таких, как говорилось выше, в ЦНС большинство) интегральный постсинаптический ответ складывается из нескольких индивидуальных ПостСП. Одним словом, для межнейронных синапсов неприменим статистический анализ квантового состава постсинаптических ответов.

В различных межнейронных синапсах в ответ на пресинаптическую деполяризацию высвобождается от одного до нескольких сотен квантов. Нужно напомнить, что высвобождение любого медиатора происходит только при деполяризации пресинаптического окончания, тогда как пресинаптическая гиперполяризация уменьшает высвобождение.

6.2.2. Квантовое высвобождение нейромедиатора

Основные принципы экзоцитоза медиатора далее рассматриваются на примере холинергического синапса.

Как уже было сказано, медиатор содержится в пресинаптическом окончании в виде множества порций — квантов, «упакованных» в так называемых синаптических пузырьках. Каждый квант состоит из многих молекул медиатора, причем размер кванта относительно постоянен для конкретного вида синапса. При деполяризации пресинаптической мембраны открываются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы и ионы Ca^{2+} входят в пресинаптическое окончание. При этом активное проведение потенциала действия в пресинаптическом окончании — необязательное условие, достаточно пассивного распространения деполяризации, без участия регенеративного Na^+-тока.

Деполяризация пресинаптического окончания важна для экзоцитоза не сама по себе, а как механизм обеспечения входящего тока ионов Ca^{2+}, которые служат вторичными посредниками в процессе запуска экзоцитоза. Экзоцитоз медиатора — это вероятностный процесс. Повышение аксоплазматической концентрации Ca^{2+} приводит к увеличению вероятности высвобождения кванта (p в формуле $m = qnp$ — см. 6.2.1), которая складывается из вероятности перехода синаптического пузырька к участку высвобождения и вероятности того, что деполяризация пресинаптической мембраны приведет к высвобождению кванта в этом участке. Таким образом, мембранный потенциал управляет высвобождением медиатора через посредство регулирования Ca^{2+}-проводимости. Именно на процесс открывания



Рис. 6.1. Схема белкового комплекса SNARE, обеспечивающего взаимодействие между пресинаптической мембраной (плазмалеммой) и мембраной синаптического пузырька (пояснения в тексте)

потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов приходится основная часть синаптической задержки, характерной для химической передачи сигналов. Ионы Ca^{2+} участвуют во взаимодействии активных участков, принадлежащих двум мембранам — пресинаптической и везикулярной. В результате открывается сквозная пора и содержимое везикулы поступает в синаптическую щель.

Молекулярные механизмы высвобождения нейромедиатора. Что касается молекулярных механизмов высвобождения нейромедиатора, то они идентичны тем, которые составляют основу процессов транспорта клеточных органоидов, а также экзоцитоза в клетках разнообразных типов (в том числе в клетках, секретирующих гормоны). Квантовое высвобождение медиатора невозможно до тех пор, пока синаптические пузырьки прикреплены к белку *спектрину*, который находится на волокнах *F-актина* цитоскелета. Прикрепление опосредовано белком *синапсином I*, располагающимся на цитоплазматической стороне везикулярной мембраны. Прикрепленные пузырьки относятся к резервной (депонированной) субпопуляции, не готовой к высвобождению медиатора.

В результате фосфорилирования синапсина I, которое происходит под влиянием Ca^{2+}-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, пузырьки отделяются от цитоскелета и перемещаются к пресинаптической мембране. Фракцию доступного медиатора, готового к высвобождению, обеспечивает субпопуляция пузырьков, связанных с аксоплазматической поверхностью пресинаптической мембраны посредством комплекса SNARE[1] (рис. 6.1), компонентами которого являются белок везикулярной мембраны *синаптобревин* и белок активной зоны пресинаптической мембраны *синтаксин*. Этот белковый комплекс удерживает везикулу в стратегическом положении и способствует слиянию мембран в присутствии Ca^{2+}.

[1] Акроним SNARE расшифровывается как SNAP-Receptors. SNAP — soluble NSF attachment proteins, т. е. растворимые белки, прикрепленные к NSF. NSF — N-ethylmaleimide sensitive factor, т. е. фактор, чувствительный к N-этилмалеимиду.

Когда во время деполяризации пресинаптического окончания аксоплазматическая концентрация Ca^{2+} возрастает до необходимого уровня, происходит связывание Ca^{2+} с *синаптотагмином* — белком везикулярной мембраны, который при недостатке Ca^{2+} предотвращает слияние двух мембран. Одновременно во взаимодействие с белками активной зоны вступает полипептид *синаптофизин*, сходный по строению с белками щелевых контактов (коннексинами), так что образуется трансмембранная пора, через которую в синаптическую щель высвобождается квант нейромедиатора.

> Имеются сведения о том, что белковый комплекс, связывающий везикулярную и пресинаптическую мембраны холинергического синапса, служит мишенью для таких опасных бактериальных токсинов, как столбнячный и ботулиновый, которые обладают свойствами эндопротеаз. Синаптотагмин идентифицирован в качестве аутоантигена при синдроме Ламберта—Итона — аутоиммунном заболевании, ведущем к нарушению сократительной деятельности скелетных мышц и постепенной дегенерации двигательных нервных окончаний.

Одновременно с высвобождением фракции доступного медиатора обеспечивается ее пополнение за счет так называемой *мобилизации* пузырьков резервной фракции — их отделения от цитоскелета и перехода на стратегические позиции. Главную роль в мобилизации медиатора (так же как в процессе его высвобождения) играют ионы Ca^{2+}. За экзоцитозом следует процесс образования новых везикул. На основании морфологических наблюдений было сформулировано представление о *рециклизации*. Основные ее этапы таковы: после высвобождения медиатора из синаптических пузырьков их мембрана встраивается в пресинаптическую мембрану, затем происходит *эндоцитоз* мембранных компонентов с образованием в пресинаптическом окончании *окаймленных везикул* (покрытых клатрином). Относительно дальнейших событий предложены две гипотезы. Согласно одному варианту, синаптические пузырьки образуются непосредственно из окаймленных везикул после отделения клатриновой оболочки и заполнения пузырьков нейромедиатором. Второй вариант предусматривает участие эндосом на стадии перехода от окаймленной везикулы к синаптическому пузырьку. Полный цикл от момента слияния мембраны пузырька с плазмалеммой до формирования новых синаптических пузырьков обычно занимает от 30 с до 1 мин. Однако в некоторых синапсах этот процесс совершается гораздо быстрее. Чтобы объяснить это, было сделано предположение, что сразу после высвобождения медиатора трансмембранная пора может закрываться и синаптический пузырек отходит внутрь пресинаптического окончания, не встраиваясь в его мембрану.

Таким образом, высвобождение нейромедиатора и пополнение его запаса осуществляются путем сложных каскадов биохимических превращений, для выяснения деталей которых требуется дальнейшее изучение.

6.2.3. Неквантовое высвобождение нейромедиатора

Начиная с 1960—1970-х гг. стали публиковаться сведения о том, что наряду с квантовым высвобождением медиатора существует его постоянная «утечка» из пресинаптических окончаний во внеклеточную среду в неквантовой форме. Общее количество АцХ, выделяемого из мышцы (оценка биохимическими методами), оказалось примерно в 100 раз больше по сравнению с количеством АцХ, спонтанно высвобождаемого в квантовой форме (расчет по частоте МПКП с учетом общего числа концевых пластинок на мышце). Но при этом надо учитывать, что около половины количества АцХ, определяемого биохимическими методами, выделяется из мышечной ткани.

В 1977 г. были получены первые электрофизиологические данные о тоническом неквантовом высвобождении АцХ в нервно-мышечном синапсе. По мнению Б. Катца, наиболее надежным показателем неквантовой секреции медиатора является *Н-эффект* (*Н* — от слова hyperpolarization). Этот показатель регистрируется в виде гиперполяризации, быстро развивающейся в области концевой пластинки при блокаде постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов *d*-тубокурарином. Условием выявления *Н*-эффекта было ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ), что порождало сомнения относительно физиологической роли неквантовой секреции медиатора. Однако в 1980-е гг. *Н*-эффект был зарегистрирован на нервно-мышечных синапсах в экспериментах, не требовавших применения ингибиторов АХЭ. Кроме того, появились свидетельства о неквантовом высвобождении не только АцХ, но и глутамата (в нервно-мышечных синапсах личинки дрозофилы), а также АТФ (в нервно-мышечных синапсах семявыносящего протока мыши). Возможно, тоническая неквантовая секреция медиатора участвует в нейротрофической регуляции постсинаптической клетки. В пользу этого представления можно рассматривать такие факты, что после перерезки двигательного нерва неквантовое высвобождения АцХ прекращается гораздо раньше, чем спонтанное квантовое высвобождение, а в ходе реиннервации мышечного волокна прежде всего восстанавливается именно неквантовое высвобождение.

Большинство экспериментальных данных о неквантовом высвобождении медиатора относится к нервно-мышечным синапсам. Тем не менее в ГАМКергических и в глицинергических синапсах нейронов различных структур мозга при отсутствии стимулирующих воздей-

ствий выявлены входящие токи, которые устраняются блокаторами соответствующих ионных каналов. Можно предполагать, что тоническая секреция медиаторов осуществляется и в синапсах ЦНС. Обсуждается гипотеза об участии тонической неквантовой секреции медиаторов в таком виде межклеточной сигнализации, как *объемная нейропередача* (volume transmission) в ЦНС. Имеется в виду, что высвобождаемый нейромедиатор поступает за пределы синаптической щели и диффундирует во внеклеточном пространстве, активируя высокоаффинные специфические рецепторы на соме и отростках нейронов, а также на клетках нейроглии. Такого рода процессы могут играть роль во многих явлениях нейропластичности (связанных с формированием памяти, регуляции биологических ритмов и т. д.).

6.2.4. Постсинаптические потенциалы

Постсинаптические потенциалы (ПостСП) — это местные градуальные потенциалы, которые генерируются в постсинаптической структуре в результате взаимодействия молекул нейромедиатора со специфическими рецепторами лиганд-управляемых ионных каналов (см. 4.1 и главу 7). Таким образом, постсинаптическая мембрана не обладает активными свойствами, в отличие от участков клеточной мембраны, где генерируются потенциалы действия (см. 4.3.2). ПостСП могут быть деполяризующими (в возбуждающих синапсах) либо гиперполяризующими (в тормозных синапсах), в зависимости от природы рецепторов.

Деполяризующие ПостСП необходимы для генерирования нервного импульса, т. е. возбуждения постсинаптического нейрона, поэтому они называются *возбуждающими постсинаптическими потенциалами* (ВПСП) (рис. 6.2, *А*). Потенциал реверсии ВПСП ($E_{ВПСП}$) находится в диапазоне от 0 до −15 мВ, т. е. существенно отличается от равновесных потенциалов E_{Na} (+55 мВ), E_K (−75 мВ), E_{Ca} (+120 мВ) и E_{Cl} (−65 мВ). Согласно результатам исследований проницаемости постсинаптической мембраны, проведенным электрофизиологическими методами (фиксация потенциала), а также с использованием радиоактивных изотопов, развитие ВПСП связано с повышением проницаемости мембраны для катионов, прежде всего для Na^+ и K^+. При этом ионные каналы, активируемые нейромедиатором, отличаются по своим свойствам от тех, которые участвуют в генерировании потенциалов действия (см. 4.3.2), а именно при развитии ВПСП проводимости для Na^+ и для K^+ повышаются одновременно, а не последовательно, как при возникновении ПД; повышение Na^+-проводимости не носит регенеративного характера (т. е. Na^+-каналы, активируемые медиатором, не являются потенциал-зависимыми); Na^+-каналы,

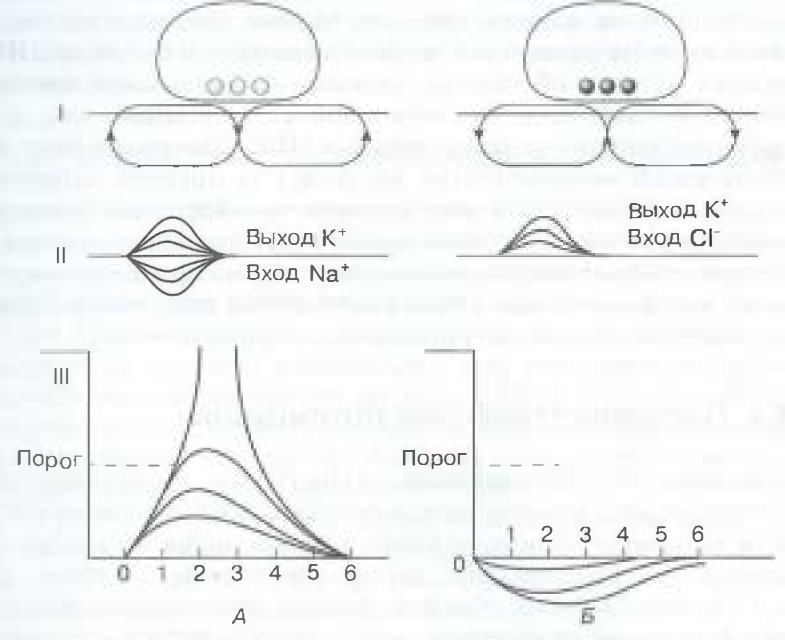


Рис. 6.2. Генерирование постсинаптических потенциалов в возбуждающем (*А*) и тормозном (*Б*) синапсах. I. Схемы процессов высвобождения нейромедиатора из пресинаптического окончания и прохождения суммарного тока положительных зарядов через постсинаптическую мембрану; стрелками показаны направления токов при деполяризации (*А*) и гиперполяризации (*Б*). II. Кинетика и направление ионных токов во время генерирования постсинаптических потенциалов — ВПСП (*А*) и ТПСП (*Б*). III. Типичные кривые ВПСП (*А*) и ТПСП (*Б*)

участвующие в развитии ВПСП, не блокируются тетродотоксином, а K^+-каналы не блокируются тетраэтиламмонием.

Гиперполяризующие ПостСП препятствуют деполяризации и, следовательно, генерированию нервных импульсов, а также высвобождению медиатора (как отмечалось выше, экзоцитоз медиатора происходит только при деполяризации мембраны). Отсюда название — *тормозные постсинаптические потенциалы* (ТПСП) (рис. 6.2, *Б*). Потенциал реверсии ТПСП варьируется в пределах от –80 до –90 мВ. Такие сдвиги мембранного потенциала обусловлены суммарным выходящим током положительных зарядов, который может быть связан с открытием каналов для выхода катионов (K^+) и/или входа анионов (Cl^-). Соответствующие ионные токи приводят к гиперполяризации мембраны либо удерживают ее потенциал на уровне покоя.

6.3. Интеграция синаптических влияний

Ч. Шеррингтон назвал взаимодействие между синаптическими входами нейрона *интеграцией синаптических влияний.* Именно этот процесс лежит в основе синаптических связей.

Интеграция местных потенциалов, возникших в разных синапсах, является основной вычислительной операцией в нейронах ЦНС. Способность ЦНС к выполнению сложных вычислительных операций зависит не от количества нейронов, а от числа связей. В процессе индивидуального развития организма мозг формирует дополнительные синапсы.

6.3.1. Взаимодействие постсинаптических процессов

В межнейронных синапсах (в отличие от нервно-мышечных) амплитуда одиночного ВПСП обычно не достигает порогового уровня запуска ПД. Для возникновения распространяющегося нервного импульса необходима суммация нескольких ВПСП. Суммация может быть временнáя и пространственная.

Временнáя суммация происходит, когда по одному и тому же пресинаптическому волокну поступает серия импульсов с достаточно высокой частотой, к еще не завершенному ВПСП присоединяется второй, третий и так далее. В результате сложения последовательных ВПСП деполяризация постсинаптической мембраны может достигнуть порога генерирования ПД.

Пространственная суммация — результат взаимодействия потенциалов, возникающих в соседних синапсах или в компонентах сложного синапса. Процесс совершается в близлежащей триггерной зоне, а именно в электровозбудимой (обладающей потенциал-зависимыми ионными каналами) области мембраны постсинаптической клетки. В разных участках нейрона возбудимость плазматической мембраны не одинакова. Максимальная возбудимость — в аксонном холмике (месте отхождения аксона от тела клетки) и в местах первого ветвления крупных дендритов. Распространение постсинаптических потенциалов в нейроне определяется пассивными электрическими свойствами клетки (см. 4.4).

Объединению подвергаются как ВПСП, так и тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП). Можно говорить (с некоторым упрощением), что ПД возникает в нейроне, когда суммарный мембранный потенциал триггерной зоны достигнет порогового уровня: *потенциал покоя плюс сумма ВПСП минус сумма ТПСП.*

Оценка вклада отдельных постсинаптических потенциалов в запуск ПД технически затруднительна. Принципы интеграции удобно



Рис. 6.3. Результаты интеграции ВПСП и ТПСП в зависимости от исходного уровня мембранного потенциала: –70 мВ (*А*), –75 мВ (*Б*), –80 мВ (*В*); результирующий сдвиг потенциала показан прерывистой линией (пояснения в тексте)

рассматривать на модели взаимодействия между одиночными ВПСП и ТПСП. Допустим, рядом с возбуждающим синапсом расположен тормозный синапс; произошла одновременная активация этих синаптических входов, так что возникли соответственно ВПСП и ТПСП (рис. 6.3). Под влиянием ТПСП амплитуда ВПСП уменьшается, т. е. мембранный потенциал приблизится к порогу генерирования ПД в меньшей степени, чем в отсутствие ТПСП (рис. 6.3, *А*). Результирующий сдвиг потенциала постсинаптической клетки определяется интеграцией обоих постсинаптических потенциалов. При этом результат их взаимодействия сложнее, чем простая алгебраическая сумма: деполяризация плюс гиперполяризация. В том случае, если мембранный потенциал покоя равен равновесному потенциалу для ТПСП, последний проявляется не в виде гиперполяризационного сдвига потенциала, а как снижение амплитуды ВПСП за счет шунтирующего влияния ионных каналов, открываемых тормозным медиатором (см. рис. 6.3). Если же исходный потенциал покоя выше, чем равновесный потенциал для ТПСП, тормозный медиатор не только не вызовет гиперполяризации, но даже возникнет деполяризация, поскольку мембранный потенциал стремится к равновесному потенциалу для ТПСП. Однако и в этой ситуации интегральная амплитуда ВПСП все равно уменьшится за счет открывания ионных каналов тормозным медиатором. Следовательно, тормозное синаптическое действие состоит не столько в гиперполяризации, сколько в стабилизации мембраны вследствие

повышения ее проницаемости для ионов, имеющих высокий равновесный потенциал. Итак, интеграция синаптических влияний осуществляется посредством взаимодействия между различными ионными каналами.

Однако нужно учитывать, что синапсы располагаются на некотором расстоянии друг от друга и от триггерной зоны. Значит, для взаимодействия синаптических потенциалов (и запуска ПД) необходимо их пассивное электротоническое распространение. Как уже говорилось при рассмотрении кабельных свойств нейрона (см. 4.4), электротоническое распространение потенциала зависит от трех факторов: сопротивления клеточной мембраны, сопротивления аксоплазмы и геометрических характеристик (диаметра) участка клетки. Чем выше сопротивление мембраны, тем меньше трансмембранная утечка тока и тем эффективнее электротоническое распространение постсинаптического потенциала. Чем больше диаметр клеточного образования, тем легче ток распространяется через внутриклеточную среду.

В разных участках нейрона скорость затухания местных потенциалов неодинакова. Например, в тонких дендритах постсинаптические потенциалы затухают быстрее, чем в соме. В дендритах с другими свойствами пассивное распространение потенциалов может происходить на достаточно большие расстояния, создавая условия для интеграции влияний многих синаптических входов.

Разные участки мембраны нейрона имеют различную возбудимость. Чем ближе к области максимальной возбудимости (триггерной зоне) находится синапс, тем более значима его роль в управлении генерированием импульсов. Даже одиночный ТПСП в синапсе поблизости от аксонного холмика может оказаться достаточным для аннулирования сигнала. Кроме того, интеграция синаптических влияний зависит от свойств конкретного нейрона, от функциональной дифференцировки его мембраны на синаптические, невозбудимые и электровозбудимые зоны. Некоторые нейроны позвоночных (в частности, сенсорные нейроны в сетчатке и обонятельных луковицах) и беспозвоночных (например, определенный тип рецептора растяжения краба) являются неимпульсирующими. Они не генерируют распространяющихся потенциалов действия (хотя их мембрана может обладать возбудимостью) и передают информацию на соседние нейроны только с помощью синаптических потенциалов в дендритах. В этом случае локальная обработка постсинаптических потенциалов выходит за пределы одной нервной клетки. Примером могут служить осуществляемые посредством дендродендритных синапсов местные взаимодействия между митральными клетками и клетками-зернами в обонятельной луковице позвоночного.

6.3.2. Пресинаптическое торможение

В ЦНС позвоночных и в нервно-мышечной системе беспозвоночных существует еще один вариант синаптического взаимодействия — *пресинаптическое торможение*. Тормозные аксо-аксонные синапсы на возбуждающих терминалях вызывают уменьшение количества нейромедиатора, высвобождаемого из этих терминалей в ответ на каждый нервный импульс.

Феномен был детально изучен в 1960—1970-е гг. на нервно-мышечном соединении ракообразного и на мотонейронах кошки. Мотонейрон получает возбуждающие синаптические входы от мышечных веретен через волокна Ia (см. главу 13). На терминалях этих волокон находятся аксо-аксонные синапсы, образованные окончаниями тормозных интернейронов. Конечный результат сигналов, получаемых мотонейронами, зависит от временнóго соотношения между действием двух синаптических входов — возбуждающего и тормозного. Тормозный медиатор должен высвобождаться непосредственно перед тем, как мотонейрон получит импульсы по волокнам Ia. Пресинаптическое торможение длится несколько сотен миллисекунд. Тормозным медиатором в данном случае является ГАМК, которая взаимодействует с мембранными рецепторами возбуждающей нервной терминали, повышая их хлорную проводимость.

Роль пресинаптического торможения заключается в том, что один из входов постсинаптической клетки может избирательно подавляться без снижения возбудимости всей клетки.

6.3.3. Взаимодействие между афферентными входами и аутаптическими контактами нейрона

Контакты между аксоном нервной клетки с ее собственным дендритом были впервые обнаружены еще в конце XIX в. и вновь открыты в 1972 г. Е. Г. Школьник-Яррос, которая дала им название *аутапсы*. Феномен заключался в том, что возвратная коллатераль аксона пирамидного нейрона в слое V соматосенсорной коры эмбриона крысы формировала трехкратную связь с ветвями собственного дендрита, отходящими на разных уровнях от его основного ствола. С тех пор аксосоматические и аксодендритные аутапсы выявлены в разных отделах коры мозга кролика, кошки, человека, в культивируемых нейронах гиппокампа и мозжечка мыши и крысы, в нейронах моллюсков и т. д.

Синапсы и аутапсы, образованные одним аксоном родительского нейрона, идентичны по медиаторной специализации и подтипам постсинаптических рецепторов. В возбуждающих глутаматергических аутапсах нейронов гиппокампа функционируют рецепторы NMDA- и не-NMDA-подтипов, а в тормозных ГАМКергических аутапсах пи-

рамидных нейронов — ГАМК$_A$-рецепторы, в аутапсах нейронов 31/32 буккального ганглия аплизии — мускариновые ацетилхолиновые рецепторы. В течение последнего десятилетия в аутапсах подробно исследованы характеристики высвобождения нейромедиаторов и ионные механизмы постсинаптического действия, которые оказались принципиально сходными при их сравнении со свойствами синапсов родительского нейрона.

Аутаптические ПостСП синхронизированы с генерированием в родительской клетке потенциала действия и с возбуждающими ПостСП, которые его вызывают. Поскольку численность аутапсов на нейроне всегда меньше, чем общее число других синаптических входов, участие аутапсов в генерировании импульсного разряда клетки будет проявляться только при относительно низком уровне поступления афферентной импульсации. Предполагается, что взаимодействие аутаптических потенциалов с постсинаптическими потенциалами, которые вызваны другими синаптическими входами, представляет собой механизм обратной связи, обеспечивающий саморегуляцию активности, генерируемой родительским нейроном.

6.3.4. Взаимодействие химических и электрических синапсов

В продолговатом мозге костистых рыб по обе стороны от средней линии имеются крупные нейроны — маутнеровские клетки. Большой аксон каждой клетки (толщиной до 50 мкм) переходит на противоположную сторону, спускается вдоль спинного мозга и образует синапсы на многочисленных мотонейронах. Благодаря синхронной активации мотонейронов спинного мозга каждый импульс маутнеровской клетки вызывает быстрое сильное сокращение мышц одной стороны хвоста. Происходит рефлекс избегания: в случае внезапной опасности рыба делает рывок с помощью резкого движения хвоста. При этом для нормальной реализации рефлекса необходимо взаимное тормозное влияние одной маутнеровской клетки на контралатеральную клетку (*реципрокное торможение*), поскольку в случае одновременного сокращения мышц обеих сторон хвоста не может произойти его движение.

Каждая маутнеровская клетка — это миниатюрная нервная система, в которой собраны разнообразные синаптические механизмы. Генерирование импульсов контролируют пять типов синаптических контактов: 1) возбуждающие химические синапсы; 2) тормозные химические синапсы; 3) возбуждающие электрические синапсы; 4) тормозные электрические синапсы; 5) пресинаптические тормозные контакты на некоторых возбуждающих нервных окончаниях. Каждая клетка имеет два больших дендрита, латеральный и вентральный (каждый длиной несколько сотен микронов), неспособных к генерированию распространяющихся импульсов. Таким образом, благодаря сво-

им кабельным свойствам клетка может интегрировать разнообразные синаптические влияния, которые в итоге поступают к аксонному холмику, где возникают распространяющиеся импульсы. Каждая маутнеровская клетка получает многочисленные сенсорные волокна, идущие прямо или опосредованно от VIII черепного нерва той же и противоположной стороны продолговатого мозга. На каждой маутнеровской клетке вокруг участка аксона между аксонным холмиком и началом миелиновой оболочки располагается спиральное сплетение тонких волокон, покрытое глиальными клетками. Эту структуру называют аксонной шапочкой; здесь осуществляется электрическое торможение.

Возбуждающие входы образованы двумя группами волокон VIII нерва (рис. 6.4).

1. Более крупные волокна (толщиной 10—15 мкм) берут начало на той же стороне тела в лабиринте — сенсорной структуре внутреннего уха и направляются к дистальной части латерального дендрита клетки, где образуют возбуждающие электрические синапсы. Токи, которые в них возникают, пассивно распространяются на латеральный дендрит, не порождая потенциалов действия.

2. Другую группу возбуждающих входов VIII нерва составляют более тонкие волокна: они оканчиваются химическими синапсами на латеральном дендрите и вызывают задержанные ВПСП, благодаря которым в аксоне могут генерироваться распространяющиеся импульсы.

Главные тормозные входы образованы волокнами контралатерального VIII нерва, контралатеральной маутнеровской клетки и возвратными коллатералями той же клетки. Эти пути осуществляют (возможно, с участием интернейронов) три вида торможения.

1. Сигналы VIII нерва, возбуждающие маутнеровскую клетку той же стороны, приводят к химическому синаптическому торможению контралатеральной маутнеровской клетки в результате повышения Cl^--проводимости.

2. Нервные волокна, которые идут в составе VIII нерва и активируются при стимуляции как ипсилатеральной, так и контралатеральной маутнеровской клетки, проникают через сеть глиальных клеток в область аксонной шапочки. При этом развивается локальная гиперполяризация внеклеточного пространства в стратегически важном месте, где генерируются распространяющиеся импульсы. Порог возбуждения в начальном сегменте аксона возрастает, и проведение импульса может блокироваться. Этот эффект, наряду с химическим торможением, о котором только что было сказано выше, предотвращает одновременное сокращение мышц на обеих сторонах хвоста. (Кстати, здесь мы встречаемся с одним из немногих известных физиологических случаев торможения, вызываемого внешними электрическими токами.)

3. Имеются данные о том, что во время химического торможения маутнеровской клетки, вызываемого стимуляцией контралатерального



Рис. 6.4. *А*. Общая схема маутнеровской клетки. *Б*. Схема синаптических контактов маутнеровской клетки (*E* — возбуждающие химические контакты, *I* — тормозные химические контакты) (пояснения в тексте)

VIII нерва, снижается амплитуда потенциалов действия в волокнах этого нерва. Предполагается, что это обусловлено тормозным пресинаптическим влиянием, которое уменьшает способность аксонных терминалей VIII нерва вызывать ВПСП в мотонейронах спинного мозга.

Маутнеровская клетка может рассматриваться как пример нейрона, получающего несколько различных синаптических входов.

Глава 7

Медиаторы

7.1. Классификация медиаторных веществ

Синаптические посредники (*медиаторы*, трансмиттеры) делятся на два основных класса: собственно *медиаторы* (синонимы: нейромедиаторы, нейротрансмиттеры, нейропередатчики) — *посредники* межклеточной передачи сигналов в нервной системе и *модуляторы* (нейромодуляторы) — *модификаторы*, регулирующие действие нейромедиаторов. Одно и то же вещество в разных ситуациях может выполнять функции нейромедиатора или нейромодулятора. В дальнейшем тексте термин «медиатор» будет служить для обозначения эндогенного вещества, которое участвует в синаптическом процессе, без конкретизации его роли в качестве нейромедиатора или нейромодулятора.

7.1.1. Химические классы медиаторов

Набор медиаторов чрезвычайно обширен. До 1950-х гг. нейробиологи относили к медиаторам две группы низкомолекулярных соединений (амины и аминокислоты), которые теперь иногда называются «классическими» нейромедиаторами. Это ацетилхолин; моноамины — катехоламины (норадреналин, дофамин), серотонин (5-гидрокситриптамин), гистамин; аминокислоты — глутамат, аспартат, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин. В 1960-е гг. Дж. Бэрнсток открыл еще одну группу медиаторов — пуриновые нуклеотиды (АТФ). В 1953 г. Ф. Лембек выдвинул предположение о медиаторной функции пептида — вещества Р, обнаруженного еще в 1930-е гг. в мозге и в стенках кишечника в качестве фактора, который усиливает сокращение изолированной кишки, а также вызывает временную гипотензию. В 1970—1980-е гг. благодаря разработке иммуноцитохимических и радиохимических методов удалось выявить в разных отделах нервной системы позвоночных и беспозвоночных множество модуляторов. Наконец, с конца 1980-х гг. стали складываться представления о медиаторной (точнее, модуляторной) роли таких газообразных веществ, как монооксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сульфид водорода (H_2S).

Одни и те же вещества могут быть медиаторами в нервной системе животных самых разных таксонов, от кишечнополостных до хордовых, а также в разных отделах нервной системы животных одной и той же систематической группы.

7.1.2. Котрансмиттеры (кооперация медиаторов)

В одном пресинаптическом окончании нередко сосуществуют несколько медиаторов. Синапсы с множественными медиаторами выявлены иммуноцитохимическими методами у позвоночных и у беспозвоночных, в центральной и в периферической нервной системе. В большинстве случаев котрансмиттер выполняет роль нейромодулятора (см. 7.4, 7.5).

Один из распространенных случаев кооперации медиаторов — присутствие пептида в нервном окончании, содержащем моноамин (например, нейропептид Y и норадреналин). Обнаружены и другие сочетания медиаторов: несколько классических медиаторов (например, АцХ и серотонин); несколько пептидов, которые могут иметь один и тот же предшественник (например, несколько медиаторов — производных проопиомеланокортина), либо кодируются разными генами (например, нейропептид Y и соматостатин). Эти сочетания могут быть дополнены пуринами. Особенно сложные сочетания медиаторов характерны для энтеральных (кишечных) вегетативных ганглиев (например, ацетилхолин + соматостатин + холецистокинин + CGRP + нейропептид Y). Нейроны с множественным действием особенно распространены у беспозвоночных.

7.2. Рецепция медиаторов

Важно понимать, что характер изменений, вызываемых медиатором в постсинаптической клетке (в частности, знак синаптического действия — возбуждение или торможение), в конечном итоге определяется не структурой молекулы медиатора, а фармакологическими свойствами его рецепторов, т. е. процессами преобразования химического сигнала в постсинаптической клетке. В зависимости от свойств постсинаптических рецепторов один и тот же медиатор может быть возбуждающим или тормозным. Так, АцХ взаимодействует с рецепторами двух типов: ионотропными никотиновыми (в нервно-мышечном соединении) и метаботропными мускариновыми (в синапсах вегетативных нервов). Поэтому в нервно-мышечном соединении АцХ является возбуждающим медиатором, а в синапсах блуждающего нерва опосредует тормозное действие на сердечную мышцу.

Несмотря на огромное разнообразие этих процессов, рецепторы медиаторов можно подразделить на два основных класса: быстродействующие *ионотропные рецепторы* (сопряженные с лиганд-зависимыми ионными каналами) и медленнодействующие *метаботропные рецепторы* (сопряженные не с ионными каналами, а с мембранными G-белками). Первую ситуацию иногда называют *прямой синаптической передачей* (причем это понятие объединяет два типа передачи, разные по своему механизму, — химический и электрический), а вторую ситуацию — *непрямой синаптической передачей*. Эффекты ионотропных рецепторов развиваются в течение нескольких миллисекунд, эффекты метаботропных рецепторов — в секундно-минутном диапазоне.

Ионотропные рецепторы — крупные белки, в составе которых есть лиганд-зависимый ионный канал, открывающийся при контакте с медиатором. С рецепторами этого класса взаимодействует относительно небольшое число медиаторов. Ацетилхолин, глутамат, аспартат и, возможно, также АТФ открывают каналы, проницаемые для катионов, что приводит к возникновению быстрых возбуждающих постсинаптических потенциалов. Каналы рецепторов ГАМК и глицина пропускают в основном ионы Cl^-, обеспечивая генерирование быстрых тормозных постсинаптических потенциалов. Таким образом, для только что упомянутых нейромедиаторов большинство рецепторов являются ионотропными, за исключением мускариновых рецепторов АцХ, глутаматных рецепторов квисквалатного типа и рецепторов типа $ГАМК_B$.

Метаботропные рецепторы — комплексы по крайней мере из трех белков, последовательно меняющих свою конформацию в результате взаимодействия с медиатором. Это собственно рецепторный белок (R-белок), связывающийся с медиатором; G-белок, модифицирующий и передающий сигнал с R-белка; белок-эффектор, который обладает свойствами фермента и катализирует образование внутриклеточного низкомолекулярного регулятора — так называемого вторичного посредника (вторичного мессенджера, которым могут быть ионы Ca^{2+}, циклические нуклеотиды, диацилглицерол и т. д.). На этапе взаимодействия R-белка с G-белком происходит *усиление* поступившего сигнала, поскольку молекула R-белка, активированная медиатором, способна вступать в контакт с сотнями молекул G-белка. Существует много разновидностей G-белков (т. е. белков, образующих связи с гуаниновыми нуклеотидами), которые стимулируют (а некоторые — угнетают) активность разнообразных ферментов. К особой разновидности принадлежат G-белки, передающие сигнал от метаботропного рецептора на тот или иной ионный канал. В итоге этим обеспечиваются более значительная продолжительность постсинаптического действия и охват большего числа ионных каналов, чем при участии ионотропных рецепторов. Результатом действия вторичных мессенд-

жеров не всегда является открывание ионных каналов, это могут быть многие другие внутриклеточные процессы, вплоть до экспрессии генов в ядре клетки. К метаботропному типу относятся рецепторы нейропептидов, а также все рецепторы моноаминов, кроме одного из типов серотониновых рецепторов — 5-HT_3.

Следует отметить, что реализация медиаторной функции происходит без изменений уже экспрессированного генома клетки.

7.3. Принцип Дейла. Критерии нейромедиаторной роли

В середине 1930-х гг. был сформулирован *принцип* (*закон*) *Дейла* о метаболическом единстве нейрона: все пресинаптические окончания одного и того же нейрона высвобождают один и тот же нейромедиатор. Эта формулировка полезна при анализе синаптических сетей, поскольку идентификация некоего вещества в качестве нейромедиатора в одном синапсе позволяет полагать, что оно окажется медиатором и в других синапсах, образуемых тем же нейроном. Однако закон Дейла утверждает только пресинаптическое единство конкретного нейрона и неприменим к постсинаптическим эффектам. Выразительным примером являются нейроны с множественным действием, которые особенно хорошо изучены у беспозвоночных.

Результаты исследований, проведенных на моллюске Aplisia, обобщил нобелевский лауреат Э. Кэндел.

1) Знак синаптического действия (возбуждение либо торможение) определяется не химической природой медиатора, а свойствами рецепторов на посинаптической клетке.

2) Один пресинаптический нейрон может образовывать контакты с несколькими постсинаптическими клетками, рецепторы которых обладают разными фармакологическими свойствами и управляют разными ионными каналами.

3) Одна постсинаптическая клетка может иметь более одного типа рецепторов для данного медиатора, и каждый из этих рецепторов управляет отличным от других механизмом ионной проводимости.

Вследствие этих трех свойств нейроны могут оказывать противоположное по знаку действие как на различные постсинаптические клетки, так и на одну и ту же. Эти три положения Э. Кэндел рассматривал в качестве следствия закона Дейла.

Идентификация синаптического нейромедиатора — методически сложная задача, особенно в синапсах ЦНС позвоночных. Хорошо, если предполагаемый медиатор (далее — вещество) удовлетворяет всем следующим критериям:

1) вещество присутствует в пресинаптических окончаниях в количествах, достаточных с функциональной точки зрения;

2) вещество обнаруживается в области синаптического контакта во время физиологической стимуляции пресинаптического нерва; деполяризация пресинаптических окончаний вызывает высвобождение вещества из синаптических везикул посредством Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза;

3) введение вещества в область синапса вызывает в клетке-мишени, находящейся вблизи от нервного окончания, такую же реакцию, что и стимуляция пресинаптического нерва; вещество взаимодействует со специфическими постсинаптическими рецепторами;

4) в синаптической области имеются специализированные механизмы инактивации вещества — ферменты, системы обратного захвата;

5) фармакологические средства (синтетические или природные) заранее известного характера действия вызывают ожидаемые изменения ответов клетки-мишени на аппликацию вещества или на стимуляцию пресинаптического нерва.

Модифицирующее влияние (блокада, ослабление либо потенцирование) физиологических или фармакологических эффектов гипотетического медиаторного вещества антагонистами либо агонистами иных медиаторов позволяет обсуждать возможность модуляторной функции последних.

7.4. Модуляция синаптической передачи. Нейромодуляторы

7.4.1. Нейромодуляторные функции

Понятие «модуляторное вещество» было предложено в 1960-е гг. Э. Флори и ассоциировалось с представлением о действии гормонов. Это особая группа веществ-посредников, классифицируемая на основании физиологической роли вещества, а не его химической природы. Многие модуляторы являются пептидами.

Нейромодуляторы имеют (в отличие от нейромедиаторов) следующие характеристики:

1) они не обладают самостоятельным физиологическим действием, т. е. выполняют не передаточную, а регуляторную роль, модифицируя эффекты других веществ;

2) действие модуляторов является тоническим — медленно развивается и долго удерживается (секунды, минуты);

3) модуляторы не всегда высвобождаются из пресинаптических окончаний и даже не обязательно из самих нейронов, а, например, из нейроглии;

4) эффекты модуляторов не всегда инициируются нервными импульсами;

5) мишени модуляторов — не только постсинаптическая мембрана и нейрорецепторы; модулятор действует на различные участки нейрона, в том числе и на внутриклеточные.

Клетки-мишени могут быть удалены от места высвобождения модулятора. Одним словом, нейромодуляторы часто служат сигнальными молекулами *объемной* (*паракринной*) *передачи сигнала*. Точнее говоря, нейромодуляторы действуют по «химическому адресу», а не по анатомическому. Специфичность их действия определяется свойствами мембранных рецепторов клетки-«адресата» (см. 7.2).

Модуляция возможна в различных вариантах. В случае *ауторегуляции* высвобождаемый медиатор одновременно выполняет модуляторную функцию, поскольку после его взаимодействия с нейрорецепторами их свойства остаются измененными в течение некоторого времени. При *гетерорегуляции* модулятор модифицирует эффекты других медиаторов, причем такая регуляция часто бывает межнейронной. Молекулярные механизмы модуляции эффективности синаптической передачи — изменение чувствительности не только (сродства) рецептора, но и изменение количества активных рецепторов на мембране.

7.4.2. Пресинаптическая модуляция

Процесс экзоцитоза многих медиаторов модулируется путем ауторегуляции: высвобождаемый медиатор активирует не только постсинаптические, но и собственные пресинаптические рецепторы, что приводит к уменьшению или к увеличению последующего высвобождения медиатора. Таким образом, медиатор одновременно осуществляет функцию модулятора. Например, норадреналин, высвобождаемый из нервных окончаний в симпатическом ганглии лягушки, воздействует и на пресинаптические α_2-адренорецепторы, опосредуя торможение дальнейшей секреции норадреналина. По своим фармакологическим характеристикам пресинаптические ауторецепторы обычно отличаются от постсинаптических рецепторов того же медиатора. Известны пресинаптические ауторецепторы глутамата, серотонина, дофамина, ГАМК, гистамина, адренорецепторы, мускариновые холинорецепторы.

Пресинаптические гетерорецепторы взаимодействуют с медиаторами, высвобождаемыми из других нейронов (межнейронная регуляция). Пример — пресинаптические холинорецепторы мускаринового типа на норадренергических окончаниях симпатических нервов. Эти

рецепторы чувствительны к ацетилхолину, который секретируется из холинергических окончаний парасимпатических аксонов.

Механизмы пресинаптической модуляции разнообразны: изменения возбудимости нервных окончаний, биосинтеза медиаторов, входа Ca^{2+} в нервное окончание и др.

7.4.3. Постсинаптическая модуляция

Если активность постсинаптических рецепторов изменяется в процессе их взаимодействия с медиатором, можно говорить об ауторегуляции (положительной или отрицательной). Это происходит путем модификации сродства рецепторов к медиатору, либо изменений количества рецепторов, либо воздействия на сопряженные с рецепторами системы внутриклеточных и внутримембранных посредников. Примеры — *десенситизация* (снижение чувствительности) рецепторов при длительном присутствии медиаторов и *гиперсенситизация* (повышение чувствительности) при недостаточности медиаторного действия. Эти явления подробно исследованы в таком холинергическом синапсе, как нервно-мышечное соединение.

Во многих случаях модуляция постсинаптических рецепторов является гетерорегуляцией. Представляет интерес взаимодействие между постсинаптическими рецепторами пептидных и классических медиаторов. Примером могут служить сведения о том, что в некоторых отделах коры мозга крысы блокада рецепторов дофамина сопровождается увеличением числа постсинаптических участков связывания нейротензина; факты интерпретируются в пользу того, что дофаминовые рецепторы опосредуют понижающую регуляцию постсинаптических рецепторов нейротензина.

7.5. Основные медиаторные системы

7.5.1. Ацетилхолин (АцХ)

Холинергическая система мозга млекопитающих включает в себя несколько скоплений нейронов.

1. Холинергическую природу имеют проекционные нейроны (нейроны, клетки-мишени которых находятся на значительных расстояниях от тел нейронов) ряда областей головного мозга. Это нейроны подкорковых структур конечного мозга (их аксоны образуют синапсы в коре больших полушарий, миндалине, гиппокампе, обонятельной луковице), нейроны моста и продолговатого мозга (образуют синапсы в структурах таламуса и гипоталамуса), нейроны области поводка в промежуточном мозге (образуют синапсы в ядрах ножек мозга).

2. Холинергические интернейроны стриатума (образуют синапсы на проецируемых в эту область отростках дофаминергических нейронов черной субстанции).

3. Мотонейроны спинного мозга образуют нервно-мышечные соединения скелетных мышц, а коллатерали мотонейронов — возбуждающие синапсы на интернейронах Реншоу. Наряду с этими тремя основными группами выявлены многочисленные скопления холинергических нейронов в коре больших полушарий, гиппокампе и обонятельной луковице.

4. АцХ — классический нейромедиатор преганглионарных нейронов вегетативной нервной системы.

АцХ обнаружен в качестве нейромедиатора также у беспозвоночных — моллюсков, плоских и кольчатых червей.

В синапсах нейронов ЦНС, в синапсах преганглионарных нейронов симпатических и парасимпатических нервов, а также в нервно-мышечных соединениях АцХ взаимодействует с ионотропными никотиновыми холинорецепторами (н-рецепторами), обеспечивающими деполяризацию (ВПСП). В синапсах постганглионарных парасимпатических нервов и постганглионарных симпатических нервов потовых желез эффекты АцХ опосредуются метаботропными мускариновыми холинорецепторами (м-рецепторами). м-Рецепторы подразделяются по крайней мере на три подтипа и могут опосредовать деполяризацию (ВПСП) или гиперполяризацию (ТПСП).

АцХ синтезируется в цитоплазме пресинаптических окончаний из холина и ацетил-коэнзима А под действием холинацетилтрансферазы. Активный перенос АцХ в синаптические пузырьки осуществляется при помощи специфического транспортного белка VMAT, структурно и функционально сходным с транспортером моноаминов. АцХ разрушается ацетилхолинэстеразой (АХЭ).

Нарушения холинергических систем обнаружены при тяжелых нейродегенеративных заболеваниях. Болезнь Альцгеймера сопровождается снижением активности АХЭ в нейронах коры больших полушарий, гиппокампа и миндалины, ослаблением биосинтеза АцХ и обратного захвата холина в нейронах базальных ганглиев, уменьшением числа холинорецепторов в нейронах гиппокампа. При болезни Паркинсона обнаружена гиперактивность холинергических нейронов стриатума, которая приводит к ослаблению функций дофаминергических нейронов черной субстанции. При хорее Гентингтона отмечена дегенерация холинергических нейронов стриатума.

> Нарушением холинергической передачи в нервно-мышечных синапсах обусловлены два тяжелых заболевания аутоиммунной природы — генерализованная миастения (миастения гравис) и миастенический синдром Ламберта—Итона. Несмотря на сходные клинические признаки этих заболеваний (прогрессирующая

мышечная слабость и утомляемость), механизм поражения синапсов скелетных мышц различен. В сыворотке крови больных миастенией обнаружены иммуноглобулины IgG — антитела к белкам н-ацетилхолиновых рецепторов. Связывание антител с рецепторами приводит к значительному уменьшению их числа на постсинаптической мембране, так что амплитуда потенциалов концевой пластинки снижается до уровня, недостаточного для генерирования потенциалов действия в мышечных волокнах. При синдроме Ламберта–Итона выявлены антитела к белкам потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов пресинаптической мембраны и к белку синаптических везикул синаптотагмину. В результате количество АцХ, высвобождаемого в ответ на двигательные нервные импульсы, оказывается сниженным.

7.5.2. Моноаминовые медиаторы

Дофамин

В ЦНС млекопитающих существуют две крупные популяции проекционных дофаминергических нейронов.

1. Нейроны находятся в черной субстанции, посылают аксоны к стриатуму (нигростриатные проекции). Эти нейроны дегенерируют при болезни Паркинсона, что приводит к утрате дофаминергических синапсов в стриатуме и развитию двигательных расстройств, типичных для паркинсонизма: ограниченности движений и тремору рук в покое. Характерной особенностью проекционных дофаминергических нейронов являются многочисленные варикозные расширения (так называемые синапсы en passant) на их отростках, как дендритах, так и аксонах, — до 250 000 расширений для одной клетки нигростриатной системы. Таким образом многократно увеличивается число областей иннервации.

2. Нейроны вентральной области покрышки среднего мозга. Их аксоны идут ко многим областям переднего мозга (в том числе к миндалине, обонятельному бугорку, области септума, прилежащему ядру), образуя мезолимбические проекции.

Наряду с этими проекционными путями в ряде отделов мозга существуют короткоаксонные дофаминергические нейроны. Так, дофаминергические пути соединяют дугообразное ядро гипоталамуса со срединным возвышением и гипофизом и модулируют секрецию либеринов из нейроэндокринных клеток тубероинфундибулярной системы. Дофаминергические клетки, тела которых расположены вокруг четвертого желудочка, направляют отростки в пределах ствола мозга до гипоталамуса. Дофамин является медиатором амакриновых клеток сетчатки, нейронов обонятельной луковицы и зрительных структур крыши среднего мозга, образующих местные нейронные сети.

Дофамин выполняет нейромедиаторную функцию также в нервной системе беспозвоночных.

Синтез дофамина происходит в две стадии: превращение тирозина в гидроксифенилаланин (ДОФА) под действием тирозингидроксилазы и декарбоксилирование ДОФА под действием ДОФА-декарбоксилазы с образованием дофамина. Дофамин транспортируется в синаптические пузырьки транспортером биогенных аминов VMAT. Предшественник дофамина применяется как симптоматическое средство при лечении болезни Паркинсона. В отличие от дофамина, L-ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер, так что при пероральном приеме высоких доз этого препарата у больных возрастает содержание дофамина в базальных ганглиях и улучшается двигательная активность. По-видимому, в тех случаях, когда в мозге больных остается достаточное количество дофаминергических нейронов, эти клетки способны при высокой концентрации предшественника дофамина синтезировать необходимое количество медиатора.

У больных шизофренией дофаминергическая активность повышена в мезолимбическом пути и снижена в мезокортикальном.

Дофамин, так же как другой катехоламин — норадреналин, удаляется из синаптической щели путем обратного захвата в пресинаптические окончания с участием белка-переносчика. Распад дофамина (и других катехоламинов) происходит под действием митохондриального фермента моноаминоксидазы и цитоплазматического фермента катехол-О-метилтрансферазы; в конечном итоге дофамин преобразуется в гомованилиновую кислоту.

Рецепторы дофамина. Идентифицированы пять типов дофаминовых рецепторов. Все они метаботропные, подразделяются на две группы: рецепторы D_1 и D_5 опосредуют повышение активности аденилатциклазы, а рецепторы D_2, D_3 и D_4 — снижение активности этого фермента. Рецепторы D_1 являются постсинаптическими. Они обнаружены у нейронов стриатума, миндалины, таламуса, гипоталамуса, среднего мозга, причем только у молодых нейронов, но не у зрелых клеток. Рецепторы D_2 относятся к ауторецепторам. Если они располагаются на пресинаптической мембране, то при их активации дофамином уменьшается высвобождение этого медиатора. Рецепторы D_2 могут находиться и на мембране отростков и/или тела нейрона; тогда их стимуляция сопровождается усилением импульсации дофаминергического нейрона и, следовательно, увеличением выхода дофамина из терминалей этого нейрона. Рецепторы D_2 распространены на нейронах гиппокампа, стриатума, гипоталамуса, среднего мозга и спинного мозга.

Нарушенное соотношение между разными типами дофаминовых рецепторов играет важную роль в патогенезе ряда психических и нервных болезней. В частности, при болезни Паркинсона подавление

функций рецепторов D_1 и D_2 приводит к нарушению некоторых форм стереотипных движений. При шизофрении отмечено несбалансированное усиление функций D_2-рецепторов.

Норадреналин

Тела нейронов, содержащих норадреналин (НА, норэпинефрин), находятся в стволе мозга, главным образом в области моста (голубое пятно, латеральная ретикулярная формация моста), в продолговатом мозге (ядро одиночного тракта). Нейроны голубого пятна, аксоны которых многократно ветвятся, идут почти ко всем отделам ЦНС. Они образуют синапсы в коре больших полушарий, гиппокампе, таламусе, гипоталамусе, мозжечке и спинном мозге, причем преобладают ипсилатеральные проекции. Аксоны нейронов голубого пятна и ядра одиночного тракта направляются в таламус и миндалину. Функциональное воздействие норадренергических нейронов существенно, поскольку высвобождение НА происходит диффузно из обильно ветвящихся аксонов (паракринная передача). Благодаря этому НА может модулировать уровень активности ЦНС, оказывая влияние на такие процессы, как научение, регуляция сна, угнетение боли.

НА высвобождается из терминалей большинства постганглионарных симпатических волокон, например в сердце и гладких мышцах кровеносных сосудов.

В некоторых клетках норадреналин может быть преобразован в адреналин под действием фенилэтаноламин-N-метил-трансферазы. Так же как НА, адреналин секретируется диффузно (например, в мозговом слое надпочечников), выполняя роль гормона, т. е. модулятора.

НА и адреналин практически отсутствуют в нервной системе беспозвоночных.

Норадреналин синтезируется из дофамина. В процессе участвует дофамин-β-гидроксилаза, ассоциированная с мембраной синаптических пузырьков. В таком случае синтез происходит после поступления дофамина в пузырьки. Если норадреналин синтезируется в аксоплазме, он переносится в пузырьки с помощью белка-транспортера. Обратный захват НА осуществляется с помощью белка-переносчика, сходного с таковым для дофамина. Ферментативное разрушение НА происходит по той же схеме, что и для дофамина; конечный продукт — 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота.

Рецепторы норадреналина. Действие НА опосредуется метаботропными адренорецепторами двух основных типов, α и β, в зависимости от связывания адренотропных лигандов. В свою очередь, адренорецепторы α и β подразделяются на основные подтипы α_1 и α_2, β_1 и β_2. Рецепторы α_1 и β_1 располагаются преимущественно (но не исключительно) на постсинаптической мембране. Для рецепторов α_2 и β_2 характерна пресинаптическая локализация, т. е. это ауторецепторы.

Серотонин

В ЦНС серотонин (5-НТ, 5-гидрокситриптамин) присутствует главным образом в среднем мозге и в продолговатом мозге. Из тел серотонинергических нейронов состоят ядра шва (nuclei raphe) в ростральной части моста мозга. Аксоны этих нейронов направляются к обширным зонам переднего мозга, мозжечка и спинного мозга. Вместе с норадренергическими проекциями из голубого пятна эти клетки составляют часть восходящей ретикулярной системы, которая оказывает генерализованное влияние на уровень бодрствования, восприятие сенсорных сигналов, эмоции, высшие когнитивные функции (см. главу 14). Серотонинергические нейроны продолговатого мозга посылают в ствол мозга и в спинной мозг нисходящие проекции. Они модулируют активность спинальных интернейронов, а также передачу сигналов в проводящих путях спинного мозга, которые участвуют в восприятии боли. Серотонинергические нервы повышают тонус и усиливают перистальтику гладких мышц желудочно-кишечного тракта.

Серотонин имеется в нервной системе беспозвоночных. Так, в нейронах аплизии серотонин может вызывать возбуждающие или тормозные эффекты в зависимости от типа постсинаптических рецепторов.

Исходным веществом для синтеза серотонина служит незаменимая аминокислота триптофан, поступающая в организм с пищей. Она проникает через гематоэнцефалический барьер посредством облегченного транспорта. Под действием триптофангидроксилазы происходит гидроксилирование триптофана до 5-гидрокситриптофана; это лимитирующая стадия при синтезе серотонина. 5-Гидрокситриптофан декарбоксилируется до серотонина при участии декарбоксилазы ароматических аминокислот. Серотонин переносится в синаптические пузырьки при помощи транспортного белка VMAT, общего для всех моноаминов.

Инактивация серотонина в синаптической щели происходит в основном благодаря обратному захвату в пресинаптические окончания; в захвате участвует Na/Cl-зависимый котранспортер SERT. Кроме того, серотонин подвергается под действием моноаминоксидазы А ферментативному распаду до 5-гидроксииндол-ацетальдегида, затем продукт окисляется (при участии альдегиддегидрогеназы) до 5-гидроксииндолуксусной кислоты, которая выводится из организма с мочой.

Рецепторы серотонина (5-НТ-рецепторы) подразделяются на целый ряд типов и подтипов. Все они, за исключением ионотропного 5-HT_3-рецептора, относятся к метаботропным рецепторам.

Рецепторы 5-HT_1 составляют целое семейство из семи подтипов. Они сопряжены с Go- и Gi-белками, стимуляция которых приводит к снижению уровня цАМФ в клетках. Рецепторами этого семейства опосредуются тормозные эффекты, обусловленные повышением K^+-проводимости или снижением Ca^{2+}-проводимости. Подтипы A—F

встречаются в различных областях головного мозга, подтип P — в нервах гладкомышечных клеток кишечника, подтип E — в нейронах спинного мозга. Рецепторы двух подтипов (у человека — подтипов $5\text{-}HT_{1A}$ и $5\text{-}HT_{1D}$) являются ауторецепторами, при активации которых уменьшается высвобождение серотонина. Остальные подтипы рецепторов $5\text{-}HT_1$ расположены на постсинаптической мембране.

Рецепторы $5\text{-}HT_2$ — постсинаптические рецепторы, связанные Gq-белком и активацией фосфолипазы C. Их стимуляция вызывает медленно развивающееся возбуждение — деполяризацию мембраны, обусловленную снижением K^+-проводимости и повышением неспецифической ионной проводимости.

Рецепторы $5\text{-}HT_3$ отличаются от остальных серотониновых рецепторов тем, что являются ионотропными. Их активация сопровождается деполяризацией мебраны нейронов благодаря повышению проводимости для Na^+ и K^+. Рецепторы этого типа встречаются только у нейронов ЦНС, особенно в продолговатом мозге, обонятельной коре и миндалине.

Рецепторы $5\text{-}HT_4$ ассоциированы с Gs-белком, активацией аденилатциклазы и повышением уровня цАМФ. В итоге снижается K^+-проводимость, т. е. развивается возбуждение. Соответствующие нейроны характерны для гиппокампа.

Рецепторы $5\text{-}HT_5$, $5\text{-}HT_6$ и $5\text{-}HT_7$, сопряженные через G-белок с аденилатциклазной системой, обнаружены в различных областях головного мозга.

Гистамин

Гистамин первоначально получил известность в качестве тканевого гормона, выделяемого из базофильных лейкоцитов и тучных клеток и участвующего в разнообразных физиологических процессах — аллергических реакциях, ответах тканей на повреждение и т. д. Позднее была обнаружена его нейромедиаторная роль. Нейроны, продуцируюшие гистамин, сосредоточены в ограниченной области головного мозга — туберомамиллярных ядрах гипоталамуса. Эти нейроны посылают свои эфферентные отростки практически во все отделы ЦНС, причем аксонные коллатерали одной клетки могут достигать разных отделов мозга. Отростки гистаминергических нейронов интенсивно ветвятся, иннервируя не только нейроны, но и глиальные клетки, а также кровеносные сосуды. Благодаря этому гистамин может оказывать влияние на общую активность мозга — уровень возбуждения и метаболизм.

Гистамин не проникает через гематоэнцефалический барьер. В мозге гистамин синтезируется путем декарбоксилирования L-гистидина под действием L-гистидин-декарбоксилазы. Механизм поступления гистамина в синаптические пузырьки чувствителен к резерпину. По-

сле высвобождения гистамин инактивируется ферментом гистамин-N-метилтрансферазой с последующим окислением и дезаминированием метилгистамина до имидазолуксусной кислоты под действием моноаминоксидазы В.

Гистаминовые рецепторы являются метаботропными. Для них выявлены три типа: H_1 и H_2 — постсинаптические, H_3 — пресинаптические.

Рецепторы H_1 имеют наибольшую плотность распределения в таламусе, пирамидальном слое гиппокампа, в слое клеток Пуркинье мозжечка. Рецепторы H_1 сопряжены с фосфолипазой С, индуцируют образование инозитолфосфата и диацилглицерола. Ингибиторы — димедрол, фенкарол, супрастин и другие широко применяемые антигистаминные средства; побочное седативное действие, обусловленное блокадой гистаминовых рецепторов мозга, мешает применению этих лекарственных препаратов при аллергии.

Рецепторы H_2 выявлены на постсинаптической мембране нейронов стриатума, миндалины, коры больших полушарий, а также на клетках глии. Сопряжены с аденилатциклазой, повышают уровень цАМФ. Хорошо изученный ингибитор H_2-рецепторов — циметидин, известный как противоязвенный препарат.

Рецепторы H_3 являются пресинаптическими ауторецепторами. Обнаружены в лобной доле коры, базальных ганглиях, черной субстанции. Они подавляют высвобождение не только гистамина, но и других нейромедиаторов — АцХ, дофамина, серотонина, НА. Антагонистом H_3-рецепторов является тиоперамид.

7.5.3. Возбуждающие аминокислоты

Глутамат. Аспартат

Глутаминовая кислота (глутамат) и аспарагиновая кислота (аспартат) известны как *возбуждающие аминокислоты*.

Глутамат — основной возбуждающий нейромедиатор в мозге позвоночных, а также в нервно-мышечных соединениях ракообразных и насекомых. Считается, что количество глутаматергических клеток в нервной системе больше, чем общее число всех остальных нейронов. Глутаматергические нейроны представлены особенно широко в коре больших полушарий, откуда их аксоны идут к гиппокампу, хвостатому ядру, миндалине, прилежащему ядру, красному ядру среднего мозга, ядрам моста. Вторая большая группа глутаматергических нейронов находится в гиппокампе. Их проекции оканчиваются в гипоталамусе, добавочном ядре, латеральной перегородке. В коре мозжечка находятся глутаматергические клетки-зерна, короткие аксоны которых обеспечивают связь между двумя слоями коры.

Синаптический глутамат синтезируется в ткани мозга, поскольку эта аминокислота не проникает через гематоэнцефалический барьер. Образуется путем восстановительного аминирования α-кетоглутарата ионами NH_4^+ при участии глутаматдегидрогеназы. Перенос глутамата в синаптические пузырьки происходит при помощи специфического транспортного белка, структурно и функционально сходного с транспортерами других нейромедиаторов. Время пребывания глутамата в синаптической щели ограничено вследствие его обратного захвата клетками глии, где глутамат преобразуется в глутамин под действием Mg-АТФ-зависимой глутаминсинтетазы. Впоследствии может происходить высвобождение глутамина из глии, его перенос в нейроны и синтез из него глутамата под действием глутаминазы.

Аспартат по сравнению с глутаматом играет менее значимую функциональную роль. Обнаруживается, в частности, в структурах среднего и спинного мозга. Образуется путем переаминирования оксалоацетата при участии трансаминазы.

Рецепторы возбуждающих аминокислот классифицируются на четыре основных типа по фармакологическим критериям, т. е. по способности активироваться специфическими агонистами.

Ионотропные *NMDA-рецепторы*: специфический агонист — N-метил-D-аспартат (NMDA). NMDA-рецептор состоит из трех субъединиц: NR1, NR2 (может присутствовать в одном из двух вариантов — NR2A или NR2B) и NR3. Субъединица NR2B по сравнению с NR2A более чувствительна к глутамату, медленнее десенситизируется, а также (что очень важно) обеспечивает более значительное поступление Ca^{2+} в клетку. При значениях мембранного потенциала, близких к уровню потенциала покоя, ионный канал NMDA-рецептора блокирован ионами Mg^{2+}. Для снятия блокирующего влияния Mg^{2+} нужна достаточно сильная деполяризация; при этом открывается трансмембранный канал и в клетку входят ионы Na^+ и Ca^{2+}, еще более усиливая деполяризацию мембраны. Активация NMDA-рецепторов зависит также от присутствия внеклеточного глицина (либо D-серина), аллостерический эффект которого способствует открыванию каналов глутаматом. Поступление ионов Ca^{2+} через каналы NMDA-рецепторов играет особую роль в обеспечении длительных (пластических) изменений эффективности синаптической передачи (см. 8.2.2). С другой стороны, избыточный вход ионов Ca^{2+} при активации NMDA-рецепторов может вести к нейротоксическим явлениям, возникающим при аноксии, гипогликемии, судорожных состояниях. Многочисленные NMDA-рецепторы присутствуют на нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, базальных ганглиев, обонятельной луковицы, гипоталамуса. Блокатором NMDA-рецепторов является кетамин.

Ионотропные *АМРА-рецепторы*: специфический агонист — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (АМ-

РА). Ионный канал рецептора проницаем для Na^+, K^+ и в некоторых условиях для Ca^{2+}. АМРА-рецепторы обнаружены на нейронах неокортекса, миндалины, хвостатого и прилежащего ядер, молекулярного слоя мозжечка, ядер слухового нерва в стволе мозга.

Ионотропные *каинатные рецепторы*: специфический агонист — каиновая кислота. Ионный канал проницаем для Na^+, K^+ и Ca^{2+}. Рецепторы присутствуют на мембране пресинаптических окончаний, что позволяет предполагать их участие в регулировании количества высвобождаемого глутамата. Каинатные рецепторы широко представлены на нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, ядер ретикулярной формации промежуточного мозга.

Метаботропные *рецепторы mGluR*: специфический агонист — квисквалат. Существуют восемь подтипов mGluR. Они объединяются в три группы, сопряженные с различными G-белками, так что могут: (группа 1) ингибировать аденилатциклазу ($mGluR_{2-4}$, $mGluR_{6-8}$), (группа 2) стимулировать фосфолипазу С ($mGluR_{1-5}$), (группа 3) действовать непосредственно на K^+-каналы и Ca^{2+}-каналы. Рецепторы могут находиться на постсинаптической мембране ($mGluR_1$) или на пресинаптической ($mGluR_2$).

7.5.4. Тормозные аминокислоты

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

ГАМК — основной тормозный медиатор в ЦНС, выявляется примерно в 50% всех нервных окончаний мозга. Большинство ГАМКергических нейронов являются интернейронами. Они образуют внутренние связи в таких отделах, как кора больших полушарий, обонятельная луковица, гиппокамп, мозжечок, сетчатка. Исключение составляют короткие проекционные пути от стриатума к черной субстанции и от коры мозжечка к ядрам ствола мозга.

ГАМК является тормозным нейромедиатором в нервно-мышечных соединениях дождевого червя, ракообразных, насекомых. При этом тормозное действие бывает не только постсинаптическим, но и пресинаптическим.

ГАМК синтезируется путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты под действием глутаматдекарбоксилазы (GAD) в присутствии пиридоксальфосфата (витамина B_6) в качестве кофактора. В синаптические пузырьки ГАМК поступает с помощью специфического транспортера, общего с глицином. Удаление ГАМК из синаптической щели происходит в результате обратного захвата с участием переносчиков (GAT), которые находятся на мембране как нейронов, так и глиальных клеток. ГАМК инактивируется за счет реакции трансаминирования с α-кетоглутаратом под действием митохондриальной ГАМК-трансаминазы с образованием глутамата и янтарного полуальдегида.

Рецепторы гамма-аминомасляной кислоты. Активация рецепторов ГАМК вызывает гиперполяризацию мембраны, т. е. синаптическое торможение. Различаются три типа ГАМК-рецепторов.

ГАМК$_A$ – ионотропные рецепторы. Именно эти рецепторы в основном обеспечивают синаптическое торможение в головном мозге. Выявлены на постсинаптической мембране нейронов ЦНС и вегетативных ганглиев, на мембране клеток глии и немиелинизированных нервных волокон. Опосредуют открывание Cl^--каналов, через которые в клетку устремляются ионы Cl^- и развивается гиперполяризация, т. е. торможение электрических сигналов. Молекула ГАМК$_A$-рецептора состоит из нескольких субъединиц, изоформные вариации которых обеспечивают разнообразие подтипов ГАМК$_A$-рецептора, различающихся по чувствительности к фармакологическим средствам. Бензодиазепинчувствительный сайт ГАМК$_A$-рецептора может взаимодействовать с эндогенными лигандами — *эндозепинами.* Эти регуляторные пептиды препятствуют открыванию Cl^--каналов при связывании ГАМК с рецептором.

Транквилизаторы из класса бензодиазепинов (например, диазепам) блокируют сайт связывания эндозепинов, удлиняя продолжительность открытого состояния Cl^--каналов. В отличие от бензодиазепинов, барбитураты (средства для наркоза) способны активировать Cl^--каналы ГАМК$_A$-рецепторов в отсутствие ГАМК. Селективный антагонист ГАМК$_A$-рецепторов — бикукуллин, а селективный агонист (наряду с ГАМК) — мусцимол, известный как галлюциногенный психотомиметик, который содержится в плодовом теле гриба мухомор красный (Amanita muscaria).

ГАМК$_B$ — метаботропные рецепторы, сопряженные с Go/i-белками. Их активация приводит к угнетению аденилатциклазы и снижению уровня внутриклеточного цАМФ либо к прямому действию компонентов G-белка на ионные каналы. Постсинаптические ГАМК$_B$-рецепторы опосредуют открывание K^+-каналов аномального выпрямления с входящим током, вызывая гиперполяризацию, т. е. ТПСП. Пресинаптические ГАМК$_B$-рецепторы подавляют активность потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов (типов N и P/Q), снижая высвобождение нейромедиаторов (ГАМК и глутамата). Селективные антагонисты ГАМК$_B$-рецепторов — производные фосфиновой кислоты, агонист (наряду с ГАМК) — баклофен.

ГАМК$_C$ — ионотропные рецепторы. Обнаружены в биполярных клетках сетчатки и в ряде нейронов гиппокампа. Отличаются от ГАМК$_A$-рецепторов тем, что не чувствительны к бикукуллину и не имеют участков связывания с бензодиазепинами или барбитуратами. Проявляют особую чувствительность к цис-4-аминокротоновой кислоте, аналогу ГАМК. Селективный антагонист — пикротоксин.

Глицин

Обнаруживается в высоких концентрациях в спинном мозге, продолговатом мозге и мосте мозга, в более низких концентрациях — в мозжечке и переднем мозге. Опосредует постсинаптическое торможение активности α-мотонейронов спинного мозга, высвобождаясь из окончаний тормозных интернейронов — клеток Реншоу. Является нейромедиатором тормозных интернейронов и в промежуточном мозге, и в ретикулярной формации продолговатого мозга. В нейронах спинного мозга и сетчатки может присутствовать вместе с ГАМК. Глицин играет также роль нейромодулятора: как уже упоминалось выше, глицин способствует взаимодействию глутамата с рецепторами NMDA-типа.

Глицин синтезируется в ЦНС главным образом из аминокислоты серина под действием митохондриального фермента серингидроксиметилтрансферазы. В синаптические пузырьки глицин поступает при помощи белка-транспортера, переносящего также ГАМК. Удаление глицина из синаптической щели осуществляется с помощью специфического Na^+-зависимого транспортера GLYT. В нейронах спинного и продолговатого мозга и моста действует высокоаффинная система обратного захвата глицина. В других областях мозга обнаружена низкоаффинная система захвата.

Глицинергический рецептор опосредует повышение проницаемости постсинаптической мембраны к Cl^-, которое ведет к генерированию ТПСП. Селективный антагонист — стрихнин.

7.5.5. Пуриновые медиаторы

Функциональная роль аденозинтрифосфата (АТФ) в качестве основного (не сопутствующего) нейромедиатора была впервые доказана для неадренергических нехолинергических синапсов симпатических нервов на гладких мышцах, где именно АТФ вызывал миниатюрные постсинаптические потенциалы. Впоследствии пурины (АТФ и аденозин) были выявлены во многих структурах центральной и периферической нервных систем, чаще всего в качестве котрансмиттеров и нейромодуляторов холинергической и норадренергической передачи.

АТФ синтезируется в митохондриях пресинаптических нервных окончаний в результате окислительного фосфорилирования глюкозы и используется главным образом в деятельности Na^+/K^+-насоса и других АТФаз. Небольшая доля АТФ поступает в синаптические пузырьки вместе с другими медиаторными веществами. Высвобождаемый АТФ быстро разрушается экто-АТФазами с последовательным образованием АДФ, АМФ, аденозина.

Пуриновые рецепторы. Идентифицированы два основных семейства пуриновых рецепторов.

P1-рецепторы — метаботропные, сопряжены с G-белками. Их естественным агонистом является аденозин, который образуется при расщеплении АТФ, высвобождаемого из пресинаптических окончаний. Семейство состоит из нескольких подтипов рецепторов, различающихся по молекулярным, биологическим, фармакологическим свойствам. Некоторые подтипы P2X-рецепторов обнаружены в структурах головного мозга, где они могут, в частности, модулировать пресинаптическое высвобождение катехоламинов.

P2-рецепторы активируются аденозинтрифосфатом (аденозиндифосфатом), а также пиримидинами (УТФ и УДФ). Подразделяются на два подсемейства: P2X (ионотропные) и P2Y (метаботропные).

Многочисленные подтипы ионотропных рецепторов P2X образуют неселективный трансмембранный канал, проницаемый для $Ca^{2+} \ll Na^{+} < K^{+}$. Перенос катионов через эти каналы обеспечивает быстрое развитие деполяризации. Кроме того, за счет непосредственного входа Ca^{2+}, а также последующей активации потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов значительно повышается внутриклеточная концентрация Ca^{2+}. Подобный эффект может играть существенную роль в регуляции межнейронной передачи сигнала (см. 8.2) и сокращений гладких мышц. Антагонист рецепторов P2X — сурамин. Рецепторы P2Y являются метаботропными и сопряжены преимущественно с Gq-белками, а также с белком Gi.

7.5.6. Нейропептиды

Эти соединения чаще выступают в качестве котрансмиттеров, нейромодуляторов.

Вещество Р

Вещество Р — первый пептид, у которого были обнаружены свойства нейромедиатора. Наряду с другими представителями семейства тахикининов (нейрокининами) этот пептид обнаружен во многих отделах нервной системы позвоночных — млекопитающих, птиц, пресмыкающихся, земноводных, рыб, круглоротых. У млекопитающих вещество Р содержится в телах нейронов неокортекса, базальных ганглиев (в частности, в стриатуме), гипоталамуса, дорсального ядра шва, продолговатого мозга (в частности, ядра тройничного нерва), первичных сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев.

Пресинаптические окончания, содержащие вещество Р, выявлены в базальном отделе переднего мозга, в неостриатуме, таламусе, черной субстанции, ядрах шва и продолговатого мозга. Аксоны, содержащие вещество Р, образуют синапсы с холинергическими мотонейронами ядра подъязычного нерва, дофаминергическими нейронами черной

субстанции, ГАМКергическими нейронами дорсального ядра шва. В свою очередь, содержащие вещество Р нейроны получают синаптические входы от нейронов с классическими нейромедиаторами — серотонинергических нейронов (синапсы дорсального ядра шва), дофаминергических нейронов (неостриатум), холинергических нейронов (стриатум). Вместе с веществом Р в нейроне могут присутствовать и другие медиаторы: АцХ (мост мозга, парасимпатические ганглии миокарда, энтеральные ганглии); норадреналин (симпатические нейроны); 5-НТ; ГАМК (кора больших полушарий), CGRP (сенсорные нейроны и периферические вегетативные нервы); ВИП (спинномозговые ганглии) и др.

Вещество Р является нейромедиатором в центральных и периферических окончаниях аксонов первичных сенсорных нейронов, обеспечивающих восприятие боли (ноцицепцию). В самом деле трансгенные мыши, лишенные вещества Р или рецепторов типа NK1, имели пониженную болевую чувствительность. Показано, что вещество Р опосредует вызываемые активацией ноциптивных С-волокон медленные ВПСП в сенсорных нейронах второго порядка в дорсальных рогах спинного мозга. Возбуждающее действие вещества Р, ассоциированное с деполяризацией, наблюдалось на нейронах спинного мозга, а также вегетативных ганглиев, ядра одиночного тракта, медиального гипоталамуса, гиппокампа и других областей мозга. Деполяризация была обусловлена снижением K^+-проводимости.

Выявлено пресинаптическое модулирующее влияние вещества Р на высвобождение АцХ в миентеральном сплетении, а также постсинаптический эффект вещества Р в виде усиления десенситизации никотиновых холинорецепторов. Вещество Р подавляет высвобождение серотонина, а серотонин усиливает высвобождение вещества Р.

Ко-кальцигенин (КГРП)

Это пептид, кодируемый геном кальцитонина CGRP — calcitonin gene-related peptide.

Иммуноцитохимическими методами выявлено широкое распространение КГРП во многих отделах ЦНС и периферической нервной системы позвоночных животных и человека. В спинном мозге особенно высокая плотность нервных волокон с КГРП характерна для областей, получающих сенсорные входы, и в меньшей степени — в отделах вегетативной нервной системы. В головном мозге тела нейронов, содержащие КГРП, присутствуют в преоптической области, гипоталамусе, вентромедиальном таламусе, ядрах миндалины, гиппокампе, зубчатой извилине, верхнем двухолмии, мозжечке. В периферических тканях (эпидермис, дыхательные пути, кровеносные сосуды, кишечник, мочеполовые пути) распределение КГРП коррелирует с локализацией дистальных окончаний сенсорных нервов.

Радиоавтографическими методами прослежено распределение участков специфического высокоаффинного связывания КГРП в головном и спинном мозге крыс, которое в общем совпадает с распределением иммунореактивности к КГРП. Рецепторы КГРП обнаружены на мембранах синаптосом.

Для КГРП характерно присутствие вместе с веществом Р в телах и аксонах сенсорных нейронов (первичных и вторичных). КГРП ингибирует эндопептидазу вещества Р. Функциональная роль сосуществования этих двух пептидов может заключаться в том, что КГРП, предотвращая деградацию вещества Р, усиливает нейропередачу, опосредуемую веществом Р. В самом деле, КГРП потенцировал болевой эффект при интратекальном введении вещества Р крысам.

КГРП считается (наряду с веществом Р) нейромедиатором сенсорных нервов. Выевобождение КГРП, зависимое от присутствия Ca^{2+}, наблюдалось при деполяризации культивируемых сенсорных нейронов тройничного ганглия крыс. КГРП высвобождался вместе с веществом Р из сенсорных нервов и из срезов спинного мозга при воздействии капсаицина.

Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)

Присутствие и высвобождение вазоактивного интестинального полипептида (ВИП) зарегистрированы во многих отделах нервной системы, прежде всего в коре больших полушарий и в вегетативной нервной системе. ВИП служит тормозным нейромедиатором постганглионарных парасимпатических нейронов, обеспечивающих расслабление гладких мышц кровеносных сосудов, дыхательных путей, кишечника.

Наряду с этим вырисовывается роль ВИП как модулятора, взаимодействующего с мускариновыми холинорецепторами в ЦНС и в периферической нервной системе. В постганглионарных парасимпатических нейронах подчелюстной железы кошки ВИП подавляет высвобождение АцХ. В свою очередь, АцХ подавляет высвобождение ВИП, причем эффект АцХ блокируется атропином, блокатором мускариновых рецепторов. Взаимодействие ВИП — АцХ можно рассматривать как пример гетерологической межрецепторной регуляции.

Нейропептид Y (НПY)

Нейропептид Y (НПY) выявлен иммуноцитохимическими методами в нервной системе в более значительных концентрациях, чем любой другой. Особенно высокое содержание НПY наблюдается в периферических нервах сердечно-сосудистой системы и регулирующих ее нервных центрах. При этом обнаруживается сосуществование и взаимодействие НПY с норадреналином, характерное, в частности, для симпатических нервов гладких мышц кровеносных сосудов и других органов.

Модулирующее влияние НПY в норадренергических синапсах может быть как пре-, так и постсинаптическим. НПY усиливает тормозное влияние агониста пресинаптических аутоадренорецепторов клонидина на вызываемое деполяризацией высвобождение норадреналина из синапсов продолговатого мозга. В качестве постсинаптического нейромодулятора НПY увеличивает сокращения гладких мышц кровеносных сосудов и семявыносящего протока, вызываемые субмаксимальными концентрациями норадреналина.

Соматостатин

Известный гормон гипоталамо-гипофизарной системы соматостатин выявлен в качестве котрансмиттера с норадреналином, АцХ, ГАМК, нейропептидом Y, веществом P в головном мозге (кора больших полушарий, лимбическая система, базальные ганглии), в сенсорных структурах спинного мозга, в вегетативной нервной системе. Возможна его роль в качестве тормозного нейромедиатора, высвобождаемого из окончаний постганглионарных парасимпатических нейронов предсердий, а также некоторых энтеральных нейронов. Соматостатин, присутствующий в терминалях постганглионарных симпатических нервов на гладких мышцах, может модулировать эффект высвобождаемого вместе с ним норадреналина.

Нейротензин (НТ)

Нейротензин (НТ), первоначально выделенный из гипоталамуса, обнаружен в высоких концентрациях также в других отделах ЦНС. Особенно высокое содержание НТ характерно для мезолимбической дофаминергической системы, тела нейронов которой находятся в вентральном тегментуме и дают проекции в прилежащее ядро, миндалину, обонятельные бугорки.

Пресинаптические рецепторы НТ присутствуют на дофаминергических нервных окончаниях в нигростриатуме, тогда как в мезолимбической системе (в частности, на нейронах прилежащего ядра) рецепторы НТ являются, видимо, постсинаптическими. В результате пресинаптического влияния НТ в дофаминергических синапсах усиливается высвобождение тормозного нейромедиатора дофамина. Взаимодействие НТ с постсинаптическими рецепторами дофамина приводит к ослаблению дофаминергического торможения.

Отмечено сходство профиля фармакологической активности НТ и антипсихотиков, а также нейропротекторное действие НТ.

Холецистокинин (ХЦК)

Холецистокинин (ХЦК), исходно относимый к кишечной гормональной системе, содержится в энтральных нейронах (в сочетании с АцХ, нейропептидом Y, соматостатином и КГРП, а также с ВИП, ди-

норфином, энкефалином, гастролиберином), в сенсорных нейронах (в сочетании с веществом Р, а также с лей-энкефалином).

Как и нейротензин, ХЦК взаимодействует с дофамином в мезолимбической системе и обладает свойствами пре- и постсинаптического модулятора дофаминергических синапсов. Повышение и снижение частоты разрядов дофаминергических нейронов соответственно увеличивает и уменьшает высвобождение ХЦК из нервных окончаний.

У лиц, страдающих паническими приступами, обнаружен повышенный уровень ХЦК. Рецепторы типа ХЦК-В участвуют в регуляции процессов психической напряженности, страха и боли (в отличие от рецепторов типа ХЦК-А, стимулирующих сокращения желчного пузыря). Селективным антагонистом рецепторов ХЦК-В является бензодиазепин L 365,260. Антагонисты холецистокинина активно исследуются как перспективная группа транквилизаторов. В этом качестве они могли бы стать идеальными препаратами, поскольку не вызывают таких нежелательных явлений, как сонливость, привыкание и симптомы отмены.

Люлиберин (ЛГ-РГ-II)

ЛГ-РГ-II, аналог гипофизарного ЛГ-РГ млекопитающих, близкий по свойствам к ЛГ-РГ костистых рыб, обнаружен (совместно с АцХ) иммуноцитохимическими методами в преганглионарных волокнах симпатических ганглиев лягушки. При электрической стимуляции этих волокон происходило высвобождение ЛГ-РГ-II, зависимое от присутствия Ca^{2+}. При аппликации ЛГ-РГ-II на симпатические нейроны зарегистрирована деполяризация, идентичная так называемому позднему медленному ВПСП (пмВПСП). Антагонисты ЛГ-РГ-II подавляли как деполяризационные ответы, вызываемые аппликацией ЛГ-РГ-II, так и поздние медленные ВПСП, хотя быстрые холинергические ВПСП не изменялись. Таким образом, ЛГ-РГ-II удовлетворяет критериям медиатора пмВПСП в синапсах, образуемых преганглионарными симпатическими нервами лягушки. Здесь целесообразно упомянуть, что в течение ряда лет было известно, что нейромедиатором преганглионарных симпатических волокон лягушки является АцХ, опосредующий три типа постсинаптических потенциалов: никотиновый быстрый ВПСП (30—50 мс), мускариновый медленный ВПСП (30—60 с) и мускариновый медленный ТПСП (1—2 с). В 1968 г. был открыт четвертый ПостСП — поздний медленный ВПСП (несколько минут), который не опосредуется АцХ.

Примечательно, что, высвобождаясь из пресинаптических окончаний 7—8-го спинальных нервов, ЛГ-РГ-II вызывает пмВПСП не только в постсинаптических нейронах (С-клетках) этих нервов, но (спустя ~15 мс) и в соседних постсинаптических нейронах (В-клет-

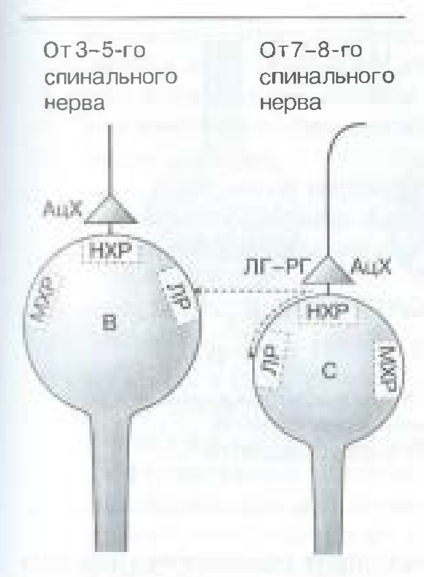


Рис. 7.1. Схема иннервации нейронов 9-го (или 10-го) паравертебрального симпатического ганглия лягушки. С — постсинаптическая С-клетка 7—8-го спинального нерва; В — постсинаптическая В-клетка 3—5-го спинального нерва; НХР — никотиновый рецептор АцХ; МХР — мускариновый рецептор АцХ; ЛР — рецептор люлиберина (пояснения в тексте)

ках) 3—5-го нервов, которые не имеют классических синаптических контактов с С-клетками 7—8-го нервов. Причем стимуляция 3—5-го нервов вызывает холинергические ПостСП только в В-клетках, тогда как при стимуляции 7—8-го нервов холинергические ПостСП генерируются только в С-клетках, а пмВПСП — как в С-клетках, так и в В-клетках. После перерезки 3—5-го нервов холинергические ПостСП в В-клетках исчезали, тогда как при стимуляции 7—8-го нервов продолжали возникать пмВПСП не только в С-клетках, но и в В-клетках. Очевидно, ЛГ-РГ-Н высвобождается совместно с АцХ из пресинаптических входов к С-клеткам, а затем диффундирует на расстояние ~50 мкм к В-клеткам (рис. 7.1).

В результате исследования пмВПСП в симпатическом ганглии лягушки была выдвинута гипотеза паракринного действия пептидных медиаторов, которая включает в себя два положения.

1. Нейропептиды могут действовать в нервной системе как паракринные гормоны, т. е. диффундируют во внеклеточное пространство, достигая клеток-мишеней, относительно удаленных от места секреции.

2. Нейропептиды, высвобождаемые из нервных окончаний, могут воздействовать на клетки, не имеющие синаптических контактов с этими терминалями.

Следовательно, классические морфологические критерии синаптического контакта непригодны для идентификации нейронов-мишеней пептидных медиаторов; наиболее значимым критерием здесь служит местоположение рецепторов нейропептида. При этом из нервных окончаний могут высвобождаться несколько медиаторов, каждый из которых имеет свой «химический адрес».

Галанин

Галанин (29 аминокислот) относится к филогенетически древним нейропептидам и выявляется уже у беспозвоночных. У млекопитающих он обнаружен в особенно больших количествах в нейронах

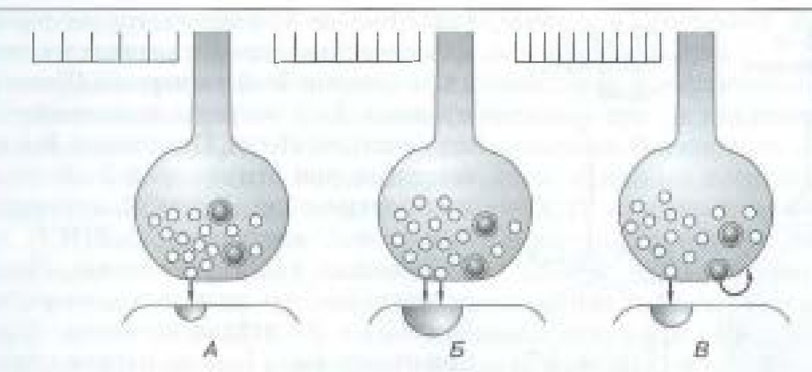


Рис. 7.2. Схема сосуществования и совместного высвобождения АцХ и галанина из пресинаптических окончаний в гиппокампе. При низкой частоте нервных импульсов (*А*, *Б*) высвобождается только АцХ

ядер гипоталамуса и миндалины. Распределение рецепторов галанина (известны три их типа) коррелирует с его локализацией. Пептид может сосуществовать с классическими нейромедиаторами: с АцХ в базальных ганглиях, с ГАМК в гипоталамусе, с дофамином в нейронах аркуатного ядра, посылающих проекции к срединному возвышению. Выявлено модулирующее влияние галанина на высвобождение катехоламинов и АцХ в периферической нервной системе и в ЦНС.

На основе этих сведений в сочетании с данными о том, что у лиц с болезнью Альцгеймера повышено содержание галанина и существенно ослаблено пресинаптическое высвобождение АцХ в коре больших полушарий, была предложена привлекательная гипотетическая модель модулирующего влияния галанина в нормальном мозге и при болезни Альцгеймера. Как поясняет рисунок 7.2, в пресинаптических окончаниях АцХ и галанин депонируются в разных везикулах (в мелких и в крупных электронно-плотных соответственно). При низкой частоте пресинаптических разрядов нервные окончания высвобождают АцХ; его количество в синаптической щели увеличивается с повышением частоты. При еще более высокой частоте разрядов начинается высвобождение галанина, который подавляет высвобождение АцХ. В патологической ситуации, когда число активных холинергических нейронов снижено вследствие прогрессирующей дегенерации (что имеет место при болезни Альцгеймера), сохранившиеся нейроны могут проявлять компенсаторную гиперактивность, которая будет индуцировать высвобождение галанина. При этом галанин угнетает высвобождение АцХ. В свою очередь, снижение концентрации АцХ в синаптической щели способствует посредством механизма обратной связи дальнейшей активации пресинаптических импульсных разрядов. В результате

вновь возрастает секреция галанина, дополнительно уменьшается высвобождение АцХ и так далее — получается порочный круг (при условии устойчивого синтеза галанина). Стимулируемая гиперактивация нейронов способствует их дегенерации, т. е. патологический процесс прогрессирует.

Считаются перспективными попытки улучшить состояние пациентов с болезнью Альцгеймера, снижая уровень галанина в мозге путем индуцирования аутоантител к этому пептиду.

Опиоидные пептиды

В середине 1970-х гг. интенсивные исследования, направленные на поиск в ЦНС рецепторов наркотических веществ, в частности морфина (алкалоида мака), привели к ряду открытий. Прежде всего, в мозге и в кишечнике были обнаружены опиатные рецепторы с высоким сродством к морфину. Кроме того, в мозге удалось найти опиоидные пептиды — эндогенные агонисты этих рецепторов. Оказалось, что присутствие опиоидных пептидов и их рецепторов особенно характерно для отделов нервной системы, связанных с восприятием боли. Далее выяснилось, что опиоидные пептиды модулируют высвобождение нейромедиаторов — действие, которое ослабляет болевую чувствительность.

Опиоидные пептиды относятся к трем группам:

1) соединения, кодируемые геном динорфина (динорфины А и В, α- и β-неоэндорфины);

2) кодируемые геном проопиомеланокортина (α- и β-меланотропины, АКТГ, α-, β- и γ-эндорфины);

3) кодируемые геном энкефалина (мет- и лей-энкефалины).

Опиатные рецепторы. Идентифицированы три основных типа опиатных рецепторов: μ-, δ- и *k*-рецепторы. Все они сопряжены с G-белками; их действие опосредуется снижением активности аденилатциклазы и уменьшением содержания цАМФ в клетке. Универсальный блокатор опиатных рецепторов — налоксон.

μ-*Рецепторы* (подтипы μ_1 и μ_2) обнаружены в неокортексе, гиппокампе, базальных ганглиях. Основной эндогенный агонист — β-эндорфин. При стимуляции μ-рецепторов активируются Ca^{2+}-зависимые K^+-каналы; в результате сокращается длительность ПД, снижается возбудимость мембраны нейронов, уменьшается высвобождение нейромедиаторов. Например, при стимуляции мембранных *m*-рецепторов тахикининергических сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев блокируется высвобождение вещества Р, благодаря чему развивается анальгетический эффект.

δ-*Рецепторы* подразделяются на подтипы δ_1 и δ_2. Основные эндогенные агонисты — энкефалины. δ_1-Рецепторы опосредуют анальгетические эффекты на уровне головного мозга, δ_2-рецепторы — на

уровне спинного мозга. Механизм их эффектов в принципе такой же, как при взаимодействии агонистов с *m*-рецепторами.

k-Рецепторы имеют несколько подтипов: k_1 (изоформы А и В), k_2 (изоформы А и В) и k_3. Основные эндогенные агонисты — динорфины. Их анальгетическое действие обусловлено подавлением высвобождения нейромедиаторов (например, АТФ) за счет инактивации потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов пресинаптических окончаний.

С помощью методов молекулярного клонирования в мозге человека, крысы и мыши обнаружен еще один тип опиатных рецепторов — человеческий рецептор-1, подобный опиатному (hORL1, human Opioid Receptor-Like). Его эндогенным агонистом является ноцицептин. Другое важное отличие от остальных типов опиатных рецепторов — относительно низкое сродство к налоксону.

Наряду с контролем болевой чувствительности опиоидная система участвует в регуляции дыхания, пищевого поведения, поведенческих стресс-реакций.

7.5.7. Газообразные нейромодуляторы

В начале 2000-х гг. сформировалось представление о том, что в межклеточной коммуникации участвуют эндогенные газообразные модуляторы, молекулы которых не имеют мембранных рецепторов и легко проникают через мембраны в клетки. Их действие на специфические клеточные и молекулярные мишени не обязательно опосредуется вторичными мессенджерами.

Монооксид азота (NO)

Первые сведения об участии газообразного вещества в межклеточной коммуникации относятся к монооксиду азота (NO). В 1980 г. Р. Фэрчготт и Дж. Завадски показали, что NO идентичен так называемому эндотелиальному фактору расслабления сосудов (EDRF). Под влиянием АцХ, высвобождаемого из окончаний парасимпатических нервов, в клетках эндотелия синтезируется NO, который диффундирует к прилежащим гладкомышечным клеткам, вызывая их расслабление и, следовательно, расширение кровеносного сосуда. Вскоре выяснилось, что NO образуется не только в эндотелии, но и во многих других органах и тканях, в том числе в нервной системе.

NO — свободный радикал с временем жизни около 5 с. Синтезируется в результате двухстадийного окисления гуанидинового атома азота в молекуле незаменимой кислоты L-аргинина. Промежуточный продукт этой реакции N-ω-гидрокси-L-аргинин распадается с образованием молекулы цитруллина и молекулы NO. Реакцию синтеза обеспечивает фермент NO-синтаза (NOS), кофакторами служат NADPH-

диафораза и кислород. Известны три изоформы NOS. Две из них — нейронная форма NOS (*n*NOS) и эндотелиальная (в отличие от третьей изоформы — индуцируемой NOS макрофагов) являются цитозольными изоферментами конститутивного типа. Активность NOS зависит от ионов Ca^{2+}, которые связываются с кальмодулином, ассоциированным с NOS. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} можно считать физиологическим механизмом стимуляции синтеза NO. По-видимому, синтез NO может также регулироваться в результате обратной связи, поскольку активность NOS ослабляется в присутствии NO, а оксигемоглобин, адсорбирующий NO, предотвращает этот эффект. Выделяемый клетками NO связывается со своими мишенями, а его избыток быстро инактивируется при взаимодействии с кислородом или супероксидным анионом. Еще один путь инактивации NO — его связывание с белками крови, в частности с гемоглобином. Специальная система обратного захвата NO или его распада не существует, так же как и для других газообразных нейромодуляторов.

Детектирование NO в мозге осложнено тем, что NO не запасается в синаптических пузырьках, а синтезируется в низких концентрациях в ответ на внешние сигналы, затем быстро разрушается. Картирование нейронов, продуцируюших NO, стало возможным благодаря применению в качестве маркера NADPH-диафоразы, использованию флуоресцентных красителей, специфически связывающихся с молекулой NO, а также разработке иммуногистохимической методики со специфичными антителами к nNOS.

Нейроны, содержащие NOS, присутствуют в разных областях ЦНС. Максимальное содержание NOS обнаружено в нейронах молекулярного и зернистого слоев, а также в корзинчатых клетках мозжечка и в нейронах обонятельной луковицы. Интенсивное окрашивание, выявляющее NOS, наблюдается в некоторых нейронах коры мозга, гиппокампа, базальных ганглиев (стриатум, скорлупа), четверохолмия, гипоталамуса (супраоптическое ядро), ядер ствола мозга. Содержащие NOS нейроны коры иннервируются холинергическими нейронами базальных ганглиев, которые сами отличаются высоким уровнем NOS. Во всех NOS-содержащих нейронах стриатума одновременно присутствуют соматостатин и нейропептид Y. В других областях мозга NOS встречается в дискретных популяциях нейронов.

В конце 1980-х гг. было обнаружено, что при стимуляции нейронов мозжечка агонистом NMDA-рецепторов повышается внутриклеточный уровень цГМФ и это связано с секрецией вещества, подобного EDRF. Возникло предположение, что NO активирует образование гуанилатциклазы не в тех клетках, где он синтезируется, а в иных клетках-мишенях. Сформировалось представление о роли NO в качестве *ретроградного межклеточного посредника* (модулятора), участвующего в широком спектре физиологических эффектов. Такой способ

передачи сигнала является *паракринным* (см. также 7.5), поскольку здесь есть сходство с действием гормона: вещество образуется в секреторной клетке, поступает в межклеточную жидкость и оказывает модулирующее влияние на другие клетки, расположенные поблизости. Считается, что ретроградным посредникам принадлежит важная роль в синаптической пластичности (см. 8.2.3).

NO может участвовать в регуляции мозгового кровообращения, оказывать влияние на высвобождение нейромедиаторов и нейромодуляторов, на процессы нейрогенеза.

Предполагается, что NO опосредует некоторые патологические состояния нервной системы, прежде всего нейродегенерацию, которая развивается при ишемии мозга, болезни Альцгеймера, хорее Гентингтона.

Роль других эндогенных газообразных веществ (CO и H_2S) в межклеточной коммуникации менее значима.

Монооксид углерода (CO)

По своей роли в межклеточной коммуникации монооксид углерода (CO) близок к NO.

В организме CO представляет собой побочный продукт реакции распада гема до биливердина. Реакцию катализирует гемоксидаза, активируемая протеинкиназой C. Гемоксидазы существуют в двух изоформах: эндотелиальная гемоксидаза — индуцибельный фермент и нейронная гемоксидаза — конститутивный фермент, который имеется в мозге.

Распределение нейронной гемоксидазы в ЦНС примерно соответствует таковому для NOS. Фермент также обнаружен в первичных сенсорных нейронах обонятельного эпителия. Предполагается, что многие действия многих одорантов реализуются посредством CO-зависимого повышения уровня цГМФ.

Возможно, CO участвует в качестве ретроградного модулятора в процессах синаптической пластичности. Кроме того, CO модулирует деятельность глутаматергических систем мозга и вызывает расширение кровеносных сосудов.

Сульфид водорода (H_2S)

Термин «сульфид водорода» применим ко всем формам вещества (H_2S, HS^- и S^{2-}), но пока не известно с точностью, в какой форме сульфид водорода активен в тканях. В физиологических растворах одна треть сульфида водорода присутствует в недиссоциированной форме (H_2S), а две трети приходится на долю HS^-. Обладая расслабляющим влиянием на гладкие мышцы, H_2S является вазодилататором.

В мозге H_2S синтезируется из аминокислоты цистеина под действием цистатионин-β-синтазы (CBS). Разрушение H_2S происходит в митохондриях при участии тиосульфатредуктазы.

Экспрессия CBS выявлена в нейронах гиппокампа и мозжечка, менее значительная экспрессия — в нейронах коры больших полушарий и ствола мозга. Согласно расчетам, эндогенная концентрация H_2S в мозге достигает 50—160 мкМ. В отличие от NO и CO, H_2S не повышает уровня цГМФ, а взаимодействует непосредственно с участками белков, содержащими дисульфидные связи (в частности, в NMDA-рецепторах) или свободные тиоловые группы.

Показано, что синтез H_2S в гиппокампе значительно возрастает в присутствии глутамата, а также при электрической стимуляции. H_2S в высоких концентрациях (>320 мкМ) угнетал в гиппокампе синаптическую передачу, а в физиологических концентрациях усиливал долговременную потенциацию за счет увеличения ответов, опосредованных активацией NMDA-рецепторов. Таким образом, H_2S действует как нейромодулятор и может играть роль в формировании памяти. Содержание H_2S в мозге снижено при болезни Альцгеймера вследствие падения концентрации CBS. У пациентов с синдромом Дауна выявлено избыточное содержание H_2S вследствие повышенного синтеза CBS, ген которой локализуется в хромосоме 21.

7.5.8. Эндоканнабиноиды — ретроградные нейромодуляторы

Термин «каннабиноиды» образован от латинского названия семейства коноплевых (Cannabaceae), представители которых — конопля посевная (Cannabis sativa L.), хмель (род Humulus L.) — популярны в течение многих веков благодаря своим лечебным и наркотическим свойствам. Высушенная конопля, широко известная под названием «марихуана» (испанское слово), представляет собой наркотик, распространение которого запрещено повсюду, за исключением немногих стран.

Кратко проследим историю открытия ранее неизвестной нейромодуляторной системы, получившей громкое название «собственная марихуана мозга». В 1964 г. Рафаэль Мехулам в Университете Иерусалима установил, что психоактивные свойства марихуаны обусловлены дельта-9-тетрагидроканнабинолом (ТГК). В 1988 г. в мозге крысы были идентифицированы молекулярные структуры, которые взаимодействуют с производными ТГК и получили название *каннабиноидные рецепторы* типа CB1 (позднее вне головного и спинного мозга обнаружены каннабиноидные рецепторы типа CB2, ассоциированные с иммунной системой и с периферическими отделами нервной системы). В 1992 г. Р. Мехулам показал, что в головном мозге вырабатывается N-арахидоноилэтаноламин — эндогенный каннабиноид (*эндоканнабиноид*), который связывается с рецепторами CB1 и имитирует все основные эффекты марихуаны; Мехулам назвал его *анандамид* (от

санскритского слова «ананда» — блаженство). Позднее в мозге было выявлено второе вещество с аналогичными фармакологическими свойствами — 2-*арахидоноилглицерол* (2-АГ). Особенно интенсивное исследование каннабиноидной сигнальной системы мозга началось с 1990-х гг. Сейчас активно разрабатываются обладающие терапевтическим действием синтетические каннабиноиды, химически родственные каннабиноидам растительного происхождения — фитоканнабиноидам либо отличные от них.

В отличие от многих других нейромодуляторов, эндоканнабиноиды — липофильные соединения, плохо растворимые в воде. Это производные полиненасыщенных жирных кислот, терпенфеноловые производные 2-замещенного амилрезорцина. Они не депонируются в синаптических пузырьках, а синтезируются в нервной клетке «по требованию», высвобождаясь при ее деполяризации и повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+}. Рецепторы CB1, сопряженные с G-белком, присутствуют в пресинаптических структурах поблизости от активных зон экзоцитоза нейромедиатора. Эти рецепторы, обнаруженные в неокортексе, обонятельной луковице, гиппокампе, базальных ганглиях, мозжечке, опосредуют регуляторные влияния эндоканнабиноидов на болевую чувствительность (антиноцицептивный эффект), развитие гипотермии, кратковременную память, психомоторную регуляцию.

Нейромодуляторное действие эндоканнабиноидов — это еще один вариант *ретроградной сигнализации* в мозге, которая уже упоминалась выше применительно к влиянию вещества совершенно иной химической природы — монооксида азота. Есть данные о том, что во многих отделах мозга при деполяризации постсинаптических нейронов высвобождаются каннабиноиды, которые поступают ретроградно к пресинаптическим окончаниям, где взаимодействуют с CB1-рецепторами. Активация CB1-рецепторов приводит к ингибированию потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов и повышению проводимости сопряженных с G-белком K^+-каналов аномального выпрямления с входящим K^+-током. В итоге происходит гиперполяризация пресинаптического окончания и, следовательно, снижается высвобождение нейромедиатора. Уменьшение секреции нейромедиаторов (глутамата, ГАМК и др.) при активации CB1-рецепторов наблюдалось в неокортексе, гиппокампе, базальных ганглиях, среднем мозге, мозжечке. В низкопороговых тормозных ГАМКергических интернейронах неокортекса крысы зарегистрирована медленная гиперполяризация, блокируемая антагонистом CB1-рецепторов. В тормозных ГАМКергических синапсах эта ситуация соответствует повышению возбудимости постсинаптической клетки, тогда как в возбуждающих глутаматергических синапсах результат носит противоположный характер.

Процессы ретроградной сигнализации могут оказаться ключевым механизмом, контролирующим уровснь пресинаптической активности в условиях, когда нарушен баланс возбудимости нейронов. Предполагается, что эндоканнабиноиды выполняют внутреннюю протекторную функцию подавления патологической возбудимости нейральных структур.

Роль ретроградных посредников в модуляции высвобождения нейромедиаторов будет специально рассмотрена далее (см. 8.2.3).

Глава 8

Нейропластичность

8.1. Основные направления концепции нейропластичности

«Способность нейронов во взрослом организме к росту и созданию новых связей позволяет объяснять, каким образом человек обучается и почему могут изменяться его представления» (1894). Это высказывание, принадлежащее испанскому нейроанатому и гистологу Сантьяго Рамон-и-Кахалю, может рассматриваться как важная веха в формировании теории пластичности нервной системы. Считается, что этот термин первым использовал польский биолог Ежи Конорски, который написал в 1948 г., что импульсы, поступающие к нервным клеткам, вызывают не только непосредственную реакцию («изменения, обусловленные возбудимостью»), но и стойкие функциональные и структурные преобразования (*«пластические изменения»*).

В современных науках о живых системах *нейропластичность* означает способность нервной системы к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе деятельности и получения значимых внешних и внутренних воздействий; при этом имеются в виду разные уровни организации нервной системы — от клеточного до поведенческого.

К настоящему времени концепция нейропластичности расширилась (даже стала размываться). В ней можно выделить три основных направления.

1. Компенсаторные модификации структуры и связей нервной системы в ранние периоды индивидуального развития и созревания (см. главу 10). С возрастом способность к таким перестройкам снижается.

2. Структурно-функциональная реорганизация структур зрелой нервной системы в процессе получения жизненного опыта. Именно такого рода реорганизация лежит в основе научения и памяти (см. главу 14).

3. Способность нервной системы к репарации в случае морфологических и функциональных нарушений (см. главу 11).

Представление о более обширном диапазоне пластичности нервной системы возникло после того, как в зрелом мозге были обнаружены стволовые клетки (см. 11.6). Прежде рассуждения о пластичности зрелой нервной системы относились только к модификациям нейронных сетей. Некоторые аспекты нейропластичности затронуты в главах 7 и 14.

Важное место в общей концепции принадлежит теории синаптической пластичности.

8.2. Синаптическая пластичность

Современные подходы к пониманию природы синаптической пластичности заложены в конце 1940-х гг. В 1949 г. канадский психолог Дональд Хэбб в книге «Организация поведения» высказал мысль, что возбуждение нейрона сопровождается повышением эффективности его синаптических связей, о чем свидетельствует постактивационное повышение клеточной возбудимости (в принципе на этом основан механизм кратковременной памяти).

Синаптическая пластичность — это способность к модификации силы синапса (эффективности передачи) в процессе его деятельности. *Сила синапса* обычно оценивается по изменениям (повышению или снижению) амплитуды постсинаптических потенциалов (ПостСП). Пластичность основана на том, что продолжительность обусловленных активностью сдвигов состояния синаптических структур не ограничивается периодом самой активности.

Пластические явления обнаружены в синапсах различных организмов — от беспозвоночных до человека. Особенно подробные исследования проведены на нервной системе морского моллюска аплизии (в лаборатории американского нейробиолога Э. Кэндела), нервно-мышечных соединениях, культивируемых срезах мозга, синапсах вегетативных ганглиев. Соответствующие нейральные структуры можно выделить в эксперименте для проведения внутриклеточной регистрации электрической активности индивидуальных синапсов.

Пластичность типична для химических синапсов, где она ассоциируется с изменениями секреции нейромедиатора и его взаимодействия с постсинаптическими рецепторами. Разнообразные формы пластичности более подробно изучены в возбуждающих синапсах.

В зависимости от их длительности пластические изменения синапсов классифицируются на *кратковременные* и *долговременные*, а в зависимости от их знака — на *потенциацию* и *депрессию*.

8.2.1. Кратковременная синаптическая пластичность

Кратковременными считаются изменения эффективности синаптической передачи в диапазоне от миллисекунд до нескольких минут. Наиболее простая форма кратковременной пластичности — изменение амплитуды второго ПостСП при сдвоенных пресинаптических стимулах. Характер изменений зависит от двух факторов — *длительности импульсного интервала* и *квантового состава первого ПостСП*.

Если второй (тестирующий) стимул подан с коротким интервалом (< 20 мс) после первого (кондиционирующего), наблюдается снижение амплитуды второго ПостСП, т. е. *депрессия* синаптической передачи. Она может быть обусловлена инактивацией потенциалзависимых натриевых или кальциевых каналов пресинаптического окончания либо кратковременным истощением фракции синаптических везикул, непосредственно готовых к экзоцитозу нейромедиатора (см. 6.2.1). При более продолжительных импульсных интервалах (20—500 мс) происходит *облегчение* передачи (facilitation), которое можно объяснить остаточным накоплением ионов Ca^{2+}, вошедших в пресинаптическое окончание во время нервного импульса.

В естественных условиях существования организма к синаптическим окончаниям поступают ритмические серии (разряды) импульсов. В начале (до нескольких секунд) серии импульсов с частотой 10—200 Гц выявляется дополнительный прирост амплитуды ПостСП по отношению к уровню, достигнутому за счет облегчения передачи. Это так называемая *аугментация* (augmentation), или *усиление*[1]. При аугментации амплитуда ПостСП нарастает медленнее и возвращается

---

[1] Термин augmentation ввели в 1976 г. K. Magleby & J. Zengel, обнаружившие это явление в нервно-мышечном синапсе. Следует отметить, что русскоязычный эквивалент «усиление» не слишком удачен в сочетании с понятиями «сила синапса», «амплитуда ПостСП». В медицине применительно к феноменам «нарастания, приращения» некоторых показателей (допустим, артериального давления) используется калька с английского, например индекс аугментации в кардиологии.

к исходному уровню дольше (с постоянной времени ~5—10 с), чем при облегчении; на отличиях кинетики и основывается разграничение этих двух форм повышения силы синапса.

Продление стимуляции (до нескольких минут) сопровождается дальнейшим нарастанием амплитуды ПостСП, получившим название *«посттетаническая потенциация»*. После прекращения стимуляции посттетаническая потенциация сохраняется в течение 2—5 мин. Термин «посттетаническая» появился потому, что первые наблюдения относились к повышению амплитуды сокращений скелетной мышцы в ответ на одиночные стимулы *после тетануса* — слитного сокращения, вызванного высокочастотным (*тетаническим*) раздражением.

С процессом потенциации взаимодействует параллельно развивающаяся депрессия ПостСП, которая может продолжаться от нескольких секунд до минут.

Что касается зависимости знака кратковременной пластичности от другого фактора — квантового состава первого ПостСП, то при высоком квантовом составе первого ПостСП (т. е. высокой вероятности высвобождения медиатора, *p*) отмечена тенденция к депрессии второго ПостСП, а при низком квантовом составе первого ПостСП — тенденция к облегчению второго ПостСП.

Все явления кратковременной пластичности (облегчение и депрессия при сдвоенных стимулах, аугментация и депрессия в процессе кратковременной ритмической стимуляции, посттетанические потенциация и депрессия) ассоциируются прежде всего с пресинаптическими механизмами. Считается, что облегчение и посттетаническая потенциация соответствуют разным фазам накопления в пресинаптическом окончании так называемого *остаточного* Ca^{2+} после предшествующих нервных импульсов. По сравнению с облегчением посттетаническая потенциация характеризуется гораздо более медленной кинетикой возвращения повышенной амплитуды постсинаптических потенциалов к исходному уровню. Объяснение заключается в том, что после высокочастотного разряда удаление Ca^{2+} из пресинаптического окончания происходит более длительно, чем после нескольких импульсов. Депрессия, как предполагают, вызвана быстрым расходованием фракции пресинаптических пузырьков, непосредственно готовых к экзоцитозу; однако не исключается и возможность десенситизации лиганд-зависимых ионных каналов постсинаптических рецепторов.

Если обратиться к формуле квантового состава ПостСП $m = qnp$, то облегчение и потенциация обусловлены Ca^{2+}-зависимым повышением вероятности (p) слияния пузырька с участком высвобождения медиатора, а депрессия скорее зависит от параметра n, т. е. от числа квантов медиатора, доступных для высвобождения, либо числа постсинаптических рецепторов, способных к ответу (см. 6.2.1).

В кратковременной пластичности синапсов могут в определенной мере участвовать клетки нейроглии — астроциты и околосинаптические шванновские клетки. Они способствуют удалению нейромедиатора из околосинаптической области и таким образом влияют на уровень активации и на развитие десенситизации постсинаптических рецепторов.

Свойство кратковременной пластичности позволяет синапсам мозга играть роль *частотных фильтров*, а именно синапсы с низкой начальной вероятностью квантового высвобождения (p) отфильтровывают низкочастотные разряды импульсов, пропуская только высокочастотные разряды благодаря облегчению синаптической передачи. Синапсы с высоким исходным показателем p, напротив, задерживают высокочастотные разряды (вследствие быстрого развития депрессии) и пропускают низкочастотные серии импульсов. Фильтрационные характеристики синапсов могут регулироваться нейромодуляторами, которые через посредство метаботропных пресинаптических ауторецепторов снижают p.

Функциональная роль кратковременной пластичности связана с реализацией непродолжительных поведенческих реакций, кратковременной памяти, с быстрой адаптацией к сенсорным сигналам. Механизмы кратковременных форм синаптической пластичности составляют основу долговременной пластичности.

8.2.2. Долговременная синаптическая пластичность

Длительные функциональные синаптические преобразования были впервые обнаружены, а затем подробно изучены в гиппокампе (наряду с другими особенностями синаптических связей внутренних нейронных сетей мозга позвоночных). Это стало возможным благодаря разработанной в 1960-е гг. методике культивирования in vitro толстых срезов различных отделов мозга (в первую очередь гиппокампа) в качестве препаратов для регистрации электрической активности. В 1973 г. Тим Блисс и Терье Лёмо опубликовали данные о том, что интенсивная стимуляция перфорантного пути гиппокампальной формации анестезированных кроликов индуцирует активацию глутаматергических синапсов клеток-зерен, которая сохраняется в течение часов, суток и дольше. Феномен, который в 1975 г. получил название *долговременная потенциация* (ДВП), стал объектом пристального внимания, тем более что ДВП гиппокамп играет ключевую роль в формировании памяти.

Как показали дальнейшие исследования, в большинстве синапсов наблюдается не только долговременная потенциация, но и процесс

противоположного знака — *«долговременная депрессия»* (ДВД), причем существуют разные формы ДВП и ДВД. Подобные явления были обнаружены во многих отделах мозга — коре больших полушарий, стриатуме, миндалине, мозжечке. Выяснилось, что направленность (положительная либо отрицательная) изменений силы синапса зависит от параметров его активации. Постепенно сложилось представление о том, что ДВП и ДВД — это целый класс явлений *долговременной синаптической пластичности*, конкретные формы которой различны для специфических нейронных ансамблей (отделов) мозга. *Гомосинаптические* долговременные изменения ограничены только тем синаптическим входом, который подвергается активации, а *гетеросинаптические* изменения распространяются и на другие синапсы того же нейрона. Для *ассоциативных* гетеросинаптических изменений требуется координированная по времени активация нескольких синаптических входов нейрона.

В отличие от кратковременной пластичности, долговременная пластичность сопряжена с изменением числа рецепторов на постсинаптической мембране, экспрессией генов и синтезом новых белков, ростом и ветвлением пресинаптических аксонов, формированием новых синапсов.

8.2.2.1. Исследования ДВП и ДВД в гиппокампе

Гиппокампальная формация — древняя часть мозга, обособленная от специфических сенсорных и двигательных путей. Отдел состоит из двух охватывающих друг друга пластин, каждая из которых представляет собой функциональную нейронную сеть. Одна из них принадлежит собственно гиппокампу и содержит крупные пирамидные клетки — главные выходные клетки этого отдела. Другая сеть относится к зубчатой фасции, и здесь выходными нейронами являются клетки-зерна. К гиппокампу поступают только возбуждающие входные пути. Благодаря системе главных проводящих путей нейроны гиппокампа вовлекаются в активность в определенной последовательности. Начальное входное звено — энторинальная кора, где интегрируется информация, приходящая по различным сенсорным каналам (осязательным, слуховым, обонятельным и зрительным), а также от компонента лимбической системы — поясной извилины. Волокна главного пути от энторинальной коры (перфорантного пути) проходят через субикулум (основание гиппокампа) и образуют синапсы преимущественно на клетках-зернах зубчатой фасции. В свою очередь, клетки-зерна посылают свои относительно короткие аксоны (моховидные волокна) к шипикам проксимальных апикальных дендритов пирамидных нейронов области CA3. Аксоны пирамидных нейронов идут из области CA3

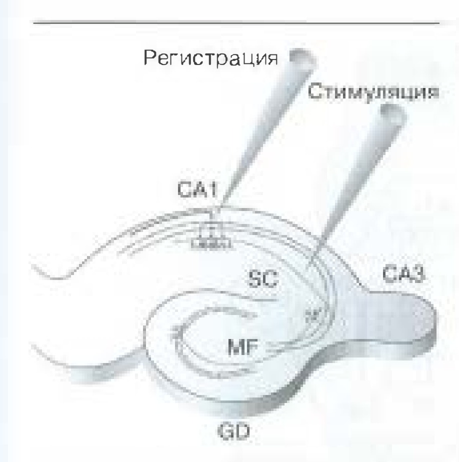


Рис. 8.1. Схема регистрации электрической активности в области CA1 среза гиппокампа при стимуляции коллатералей Шаффера (SC). MF — мшистые волокна, GD — зубчатая извилина

через свод (fornix) к перегородке (septum) и, кроме того, дают коллатеральные ветви к апикальным дендритам пирамидных клеток других частей гиппокампа (в том числе области CA1). Таким образом, два внутренних канала передачи информации в пределах гиппокампа обеспечиваются моховидными волокнами и коллатералями Шаффера. Выходные сигналы регулируются локальными тормозными интернейронами.

Упорядоченное расположение нейронов и входных путей позволяет точно расположить стимулирующие электроды на специфических входных путях, а также подвести регистрирующие электроды к нейронам определенного типа (рис. 8.1).

ДВП и ДВД в области CA1 гиппокампа считаются классическими формами долговременной пластичности. Оба феномена зарегистрированы в экспериментах на глутаматергических синапсах, образованных коллатералями Шаффера на пирамидных нейронах. Важная функциональная особенность этих синапсов — частое (хотя и не обязательное) присутствие на одном и том же дендритном шипике постсинаптического нейрона ионотропных рецепторов (R) двух типов — AMPAR и NMDAR (рис. 8.2). Глутамат, высвобождаемый из пресинаптических окончаний при поступлении нервных импульсов, связывается с постсинаптическими рецепторами. При уровне постсинаптической поляризации, близком к потенциалу покоя, глутамат может активировать только AMPAR, через ионные каналы которых в нейрон входит Na^{+}. Что касается NMDAR, то их каналы пропускают в клетку ионы не только Na^{+}, но и Ca^{2+}. Однако при отрицательных значениях мембранного потенциала ионный канал NMDAR заблокирован ионами Mg^{2+}. Для диссоциации Mg^{2+} от участков связывания медиатора (и открывания канала) требуется такой уровень постсинаптической деполяризации, который достигается, как правило, при одновременной активации на клетке нескольких синапсов.

Таким образом, для участия NMDAR в длительных постсинаптических реакциях необходимо сочетание двух событий — пресинаптического высвобождения глутамата и постсинаптической деполяризации. Поэтому NMDAR часто называют детектором совпадения.

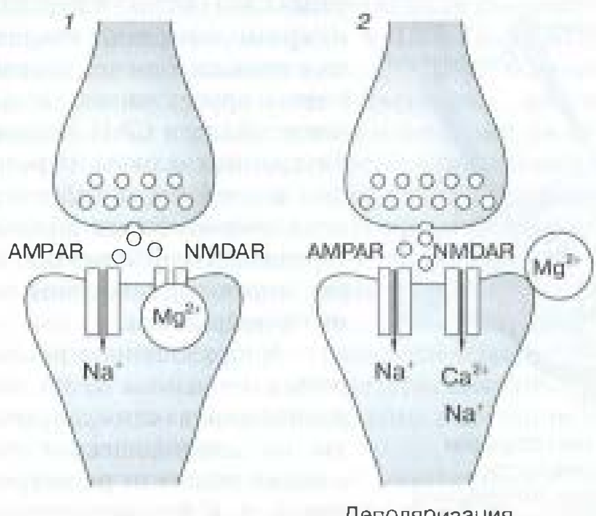


Рис. 8.2. Два этапа глутаматергической передачи. (*1*) Глутамат, высвобождаемый из нервного окончания, связывается с AMPAR и с NMDAR. В результате через ионные каналы AMPAR входят ионы Na^+ и постсинаптическая мембрана деполяризуется; ионные каналы NMDAR остаются закрытыми, поскольку они блокированы ионами Mg^{2+}. (*2*) Деполяризация постсинаптической мембраны сопровождается разблокированием каналов NMDAR, через которые в постсинаптический нейрон поступают ионы Na^+ и Ca^{2+}. Повышение $[Ca^{2+}]_i$ до некоторого критического уровня необходимо для запуска ДВП

Направленность дальнейших событий в постсинаптическом нейроне (запуск ДВП либо ДВД) определяется параметрами повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$), которые, в свою очередь, зависят от интенсивности пресинаптической стимуляции.

Постсинаптическая долговременная потенциация, зависимая от NMDAR (NMDAR-ДВП)

Фаза ранней ДВП. NMDAR-ДВП зарегистрирована в условиях многократной высокочастотной стимуляции (например, 2 разряда с частотой 100 Гц по 3 мин с интервалом 3 мин) волокон перфорантного пути. При этом $[Ca^{2+}]_i$ в постсинаптических клетках-зернах быстро нарастает до критического порогового уровня, когда активируются сложные каскады биохимических процессов, обеспечивающих запуск, иначе говоря, *индукцию ДВП*. Ключевая роль в индукции ДВП



Рис. 8.3. Схема ранней фазы ДВП (пояснения в тексте)

отводится Са/кальмодулин-зависимой протеинкиназе II (*CaMKII*) и протеинкиназе С (*PKC*), а также в меньшей степени цАМФ-зависимой протеинкиназе А (*PKA*) и митоген-активируемой протеинкиназе (*MAPK*) (рис. 8.3).

Последующий этап *экспрессии* (*«проявления»*) *ДВП* сопряжен с изменениями активности и числа постсинаптических AMPAR (см. рис. 8.3). Во-первых, в результате фосфорилирования увеличивается проводимость ионных каналов AMPAR. Во-вторых, что особенно важно, число AMPAR возрастает благодаря их мобилизации из внутриклеточного резервного пула и встраивания в постсинаптическое уплотнение; в этих процессах участвуют G-белок *Rab11a* и ассоциированные с мембраной киназы (*MAGUK*). Таковы механизмы *ранней ДВП* (первые 30—60 мин стимуляции), для которой не требуется синтез белков (см. рис. 8.3).

Фаза поздней ДВП соответствует поддержанию (maintenance) ДВП в течение > 1—2 ч после ранней фазы (рис. 8.4). Таким образом, поздняя ДВП стабильна (свойство персистентности — см. далее), она может продолжаться в течение часов, суток, месяцев. Первый период поздней ДПВ обусловлен местным синтезом белков в дендритах, тогда

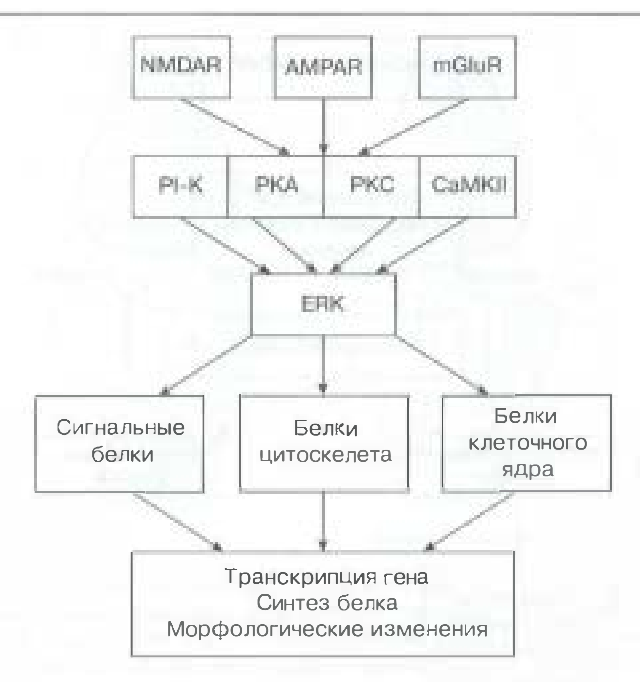


Рис. 8.4. Схема поздней фазы ДВП. PI-K — киназа, фосфорилирующая фосфатидилинозитол; PKA — протеинкиназа A; PKC — протеинкиназа C; CaMKII — Ca/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II; ERK — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом (extracellular signal-regulated kinase) (пояснения в тексте)

как во втором периоде участвует и транскрипция генов в клеточном ядре. Сигналы для транскрипции генов обеспечиваются устойчивой активацией *ERK* (киназ, регулируемых внеклеточными сигналами), принадлежащих к подсемейству *MAPK*. Второй период поздней ДВП характеризуется морфологическими преобразованиями: изменяются форма и размеры дендритных шипиков; появляются новые шипики и постсинаптические уплотнения; шипики разделяются на два самостоятельных синаптических контакта; увеличиваются размеры активных зон пресинаптических окончаний в соответствии с реорганизацией постсинаптических уплотнений.

Согласно гипотезе синаптического тегирования («синаптической метки»), белки, обеспечивающие позднюю ДВД, синтезируются в соме и могут поступать к любому синапсу этого нейрона. Однако развитие поздней ДВД происходит избирательно — только в том синапсе, который получил стимуляцию, обеспечившую запуск (индукцию) ДВП; именно здесь происходит локальный синтез короткоживущего

(< 3 ч) белка-тега. Гипотеза синаптического тегирования объясняет такие свойства ДПВ, как ассоциативность и кооперативность.

Свойства ДВП.

1. *Специфичность синаптического входа*: ДВП после ее индукции не распространяется на неактивные синапсы того же постсинаптического нейрона (исключения могут относиться к соседним, особенно близким синапсам).

2. *Кооперативность*: ДВП можно индуцировать в нескольких синапсах путем одновременной слабой активации некоторого критического числа синаптических входов одного и того же нейрона; при такой слабой активации каждого синапса по отдельности ДВП не развивается.

3. *Ассоциативность*: при одновременной активации двух синаптических входов (слабого и сильного) ДВП возникает в обоих синапсах, тогда как при активации только слабого синаптического входа в нем отсутствует ДВП; некоторые авторы считают это явление аналогичным кооперативности.

4. *Персистентность*: устойчивость ДВП после прекращения вызвавшей ее активности.

Перечисленные свойства согласуются с представлениями о ДВП в качестве механизма быстрого сохранения информации (механизма оперативной памяти).

Постсинаптическая долговременная депрессия, зависимая от NMDAR (NMDAR-ДВД)

NMDAR-ДВД в синапсах коллатералей Шаффера на пирамидных нейронах области CA1 *индуцируется* в результате длительной низкочастотной пресинаптической стимуляции (~1 Гц в течение 10—15 мин). Число стимулов, необходимое для индукции ДВД, значительно уменьшается, если постсинаптическая клетка предварительно деполяризована (примерно до –50 мВ), что способствует диссоциации Mg^{2+} от NMDAR. При умеренном (не достигающем порога индукции ДВП) повышении $[Ca^{2+}]_i$ происходит активация фосфатаз и дефосфорилирование белков-мишеней. *Экспрессия ДВД* ассоциируется с отсоединением дефосфорилированных AMPAR от белков постсинаптического уплотнения и смещением AMPAR на периферию с последующим эндоцитозом и, наконец, деградацией. Потеря постсинаптических AMPAR сопровождается уменьшением размеров дендритных шипиков. Так же как ДВП, ДВД характеризуется *специфичностью синаптического входа*, т. е. не распространяется на неактивированные синапсы той же постсинаптической клетки.

Очевидно, существует лабильное соотношение между выбором в пользу одного или другого варианта — индукции ДВП или ДВД.

Знак (+/−) постсинаптической пластичности определяется достигнутым уровнем $[Ca^{2+}]_i$. В самом общем виде схема событий такова: при достижении высокой $[Ca^{2+}]_i$ активируются протеинкиназы, фосфорилирующие белки-мишени, происходит экзоцитоз AMPAR и их встраивание в постсинаптическое уплотнение (т. е. развивается ДВП); при повышении $[Ca^{2+}]_i$ до уровня, не достигающего порога активации протеинкиназ, активируются фосфатазы и индуцируется ДВД.

Постсинаптическая долговременная депрессия, зависимая от метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR-ДВД)

mGluR-ДВД выявлена в различных структурах мозга (в том числе в гиппокампе, мозжечке, вентральном тегментуме, неостриатуме, прилежащем ядре, коре больших полушарий).

Клетки Пуркинье в коре мозжечка получают возбуждающие входы от двух афферентных систем — лиановидных волокон (идущих от нижней оливы) и параллельных волокон (аксонов клеток-зерен). Для развития ДВД нужна одновременная активация обоих входов, следовательно, в данном случае ДВД является ассоциативной. На постсинаптической клетке находятся ионотропные AMPAR и метаботропные mGluR; NMDAR не обнаружены. При стимуляции лиановидных волокон возникает сильная постсинаптическая деполяризация, достаточная для генерирования комплексных потенциалов действия в дендритах с интенсивным входом Ca^{2+} в клетку. Стимуляция параллельных волокон приводит к активации mGluR и образованию внутриклеточных вторичных посредников — диацилглицерола (DAG) и инозитолтрифосфата (IP3), совместное действие которых обеспечивает выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо. При одновременной стимуляции обоих синаптических входов $[Ca^{2+}]_i$ повышается до уровня, при котором ионы Ca^{2+} в сочетании с DAG активируют протеинкиназу C (PKC). Завершающим этапом экспрессии mGluR-ДВД является, так же как в случае NMDAR-ДВД, латеральная диффузия и интернализация AMPAR. Однако предшествующие молекулярные процессы для этих двух форм ДВД различны.

На препаратах срезов гиппокампа mGluR-ДВД зарегистрирована в синапсах моховидных волокон на пирамидных нейронах области CA1 при афферентных стимулах, поступающих парами с низкой частотой, либо при добавлении в физиологический раствор агонистов внесинаптических mGluR группы I. Важной особенностью mGluR-ДВД в гиппокампе является зависимость от синтеза белков. Также не исключено (по крайней мере, это выявлено на ранней стадии постнатального развития у крыс), что в экспрессии этой формы ДВД участвует пресинаптический процесс, запускаемый ретроградными посредниками (см. далее) — метаболитами арахидоновой кислоты.

Пресинаптическая долговременная потенциация

Примером синаптических структур, в которых индукция и экспрессия ДВП осуществляются исключительно (либо преимущественно) на пресинаптическом уровне, служат синапсы, образованные моховидными волокнами клеток-зерен зубчатой фасции на проксимальных апикальных дендритах пирамидных нейронов гиппокампа. Считается, что аналогичные механизмы ДВП свойственны и синапсам в других отделах ЦНС: в таламусе (синапсы кортикоталамического пути), мозжечке (синапсы параллельных волокон на клетках Пуркинье), стриатуме (синапсы кортикостриатного пути).

Высокочастотная стимуляция моховидных волокон приводит к продолжительному повышению эффективности синаптической передачи вследствие усиленного высвобождения нейромедиатора из пресинаптических терминалей. Исследование возможных механизмов этого вида ДВП пока не дало однозначных результатов; ДВП может объясняться либо повышением $[Ca^{2+}]_i$ вследствие активации потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов, либо модуляцией специфических белков, обеспечивающих экзоцитоз нейромедиатора. Во всяком случае, процессы индукции и экспрессии этой формы ДВП в синапсах моховидных волокон имеют пресинаптическую природу.

Вместе с тем высказывается предположение, что в индукции этой формы ДВП участвует постсинаптический механизм. А именно не исключена возможность ретроградного влияния постсинаптической клетки на процесс высвобождения нейромедиатора из пресинаптического окончания.

8.2.3. Роль ретроградных сигналов в синаптической пластичности

Ретроградная сигнализация в нервной системе означает передачу сигнала в «обратном» направлении — от постсинаптического нейрона к пресинаптическому. Согласно этой гипотезе, из постсинаптического нейрона могут высвобождаться «ретроградные посредники» разнообразной химической природы, достигающие пресинаптическую терминаль. Таким образом, постсинаптическая клетка сама регулирует поступающие к ней сигналы.

В зависимости от продолжительности эффекта ретроградной синаптической сигнализации возможна краткосрочная модуляция высвобождения нейромедиаторов из пресинаптических окончаний либо развитие долговременной синаптической пластичности. В качестве ретроградных посредников некоторых форм долговременной синаптической пластичности в литературе рассматриваются (многие из

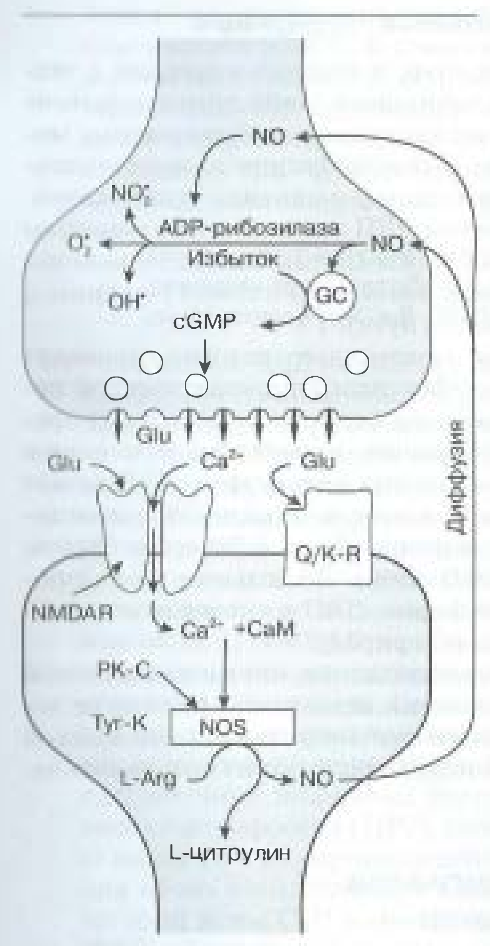


Рис. 8.5. Схема участия NO в индукции ДВП в гиппокампе. Q/K-R — метаботропные рецепторы квисквалатно-каинатного типа; CaM — кальмодулин; Tyr-K — тирозинкиназа; GC — гуанилатциклаза

них — гипотетически) производные арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, нейротрофический фактор мозга, монооксид азота (NO), монооксид углерода (CO), эндоканнабиноиды (анандамид и 2-арахидоноил-глицерол, 2-АГ), дофамин, серотонин и др.

Рассмотрим возможную схему участия NO в индукции ДВП в гиппокампе (рис. 8.5). Сильная деполяризация постсинаптического нейрона открывает Ca^{2+}-каналы NMDAR, и происходит значительное повышение $[Ca^{2+}]_i$ с образованием комплекса Ca^{2+}/кальмодулин (CaM); предшествующие события рассматривались выше. В результате активируется синтаза монооксида азота (NOS) и синтезируется NO. Выделяясь из дендритов постсинаптической клетки, NO диффундирует ретроградно — к пресинаптическому окончанию. Здесь NO, легко проникающий через клеточные мембраны, не связывается на поверхности клетки, а взаимодействует непосредственно с внутриклеточными белками. При этом активируется гуанилатциклаза (GC). Образующийся цГМФ стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, которая фосфорилирует многочисленные белки, в том числе белки ионных каналов пресинаптических ауторецепторов. В итоге увеличивается пресинаптическое высвобождение глутамата. Аналогичные явления могут происходить в синапсах с пресинаптическими метаботропными рецепторами других нейромедиаторов (например, мускариновыми рецепторами АцХ).

В качестве ретроградных посредников некоторых форм синаптической пластичности сейчас рассматриваются эндоканнабиноиды (ЭК).

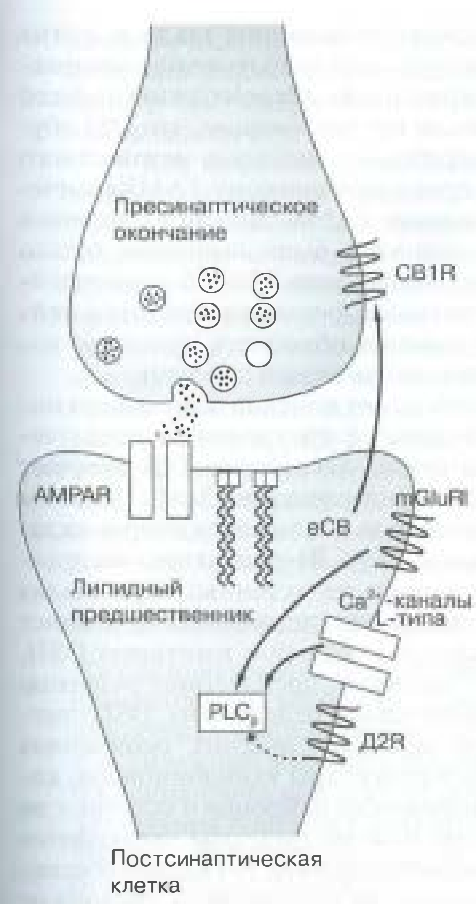


Рис. 8.6. Схема возможного участия эндоканнабиноидов в ДВД. PLCβ — гипотетический фермент синтеза эндоканнабиноидов (eCB)

ДВД, зависимая от эндоканнабиноидов (ЭК-ДВД), выявлена в возбуждающих глутаматергических синапсах на шипиковых нейронах дорсального стриатума (рис. 8.6). Глутамат, высвобождаемый из пресинаптического окончания, вызывает подпороговую постсинаптическую деполяризацию (опосредуемую AMPA-рецепторами) и активацию рецепторов mGluR группы I; открываются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы L-типа, повышается $[Ca^{2+}]_i$. Происходит стимуляция образования ЭК из липидов-предшественников; этому способствует одновременная активация постсинаптических дофаминовых рецепторов типа D2. ЭК (возможно, анандамид) выделяется из постсинаптического нейрона и взаимодействует с пресинаптическими CB1-рецепторами. В результате снижается активность потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов N-, P/Q- и L-типов; в то же время активируются K^+-каналы аномального выпрямления с входящим K^+-током. (Гистохимически выявлена колокализация CB1 с K^+-каналами этого типа.) Все эти процессы направлены на снижение возбудимости пресинаптических окончаний и уменьшение количества высвобождаемого нейромедиатора. Конечный результат определяется природой нейромедиатора: если он возбуждающий (например, глутамат), эффективность синапса уменьшается, если же нейромедиатор тормозный (например, ГАМК), синапс становится более эффективным.

Имеются данные о том, что наличие CB1-рецепторов характерно для синаптических контактов нервных клеток, высвобождающих ГАМК — главный тормозный нейромедиатор головного мозга.

В начале 1990-х гг. было показано, что при деполяризации пирамидных нейронов гиппокампа (вызывающей повышение $[Ca^{2+}]_i$) уменьшаются ответы на сигналы тормозных ГАМКергических интер-

нейронов. Аналогичное явление, зарегистрированное также в других структурах мозга (например, в мозжечке), получило название «депрессия торможения, вызванная деполяризацией» (depolarization-induced suppression of inhibition, DSI). Возникло предположение, что DSI обусловлена выделением из постсинаптического нейрона неизвестного посредника, который поступает к пресинаптическому ГАМКергическому нейрону и угнетает высвобождение ГАМК. До открытия этого феномена ретроградная передача сигналов была выявлена только в развивающейся нервной системе. Такого рода способ взаимодействия зрелых нейронов мог бы обеспечивать формы перереботки нейронной информации, которые не удавалось объяснить на основе известных к тому моменту механизмов синаптической передачи.

В начале 2000-х гг. после нескольких лет поисков возможного посредника ретроградной передачи сигнала сформировалось представление о том, что необходимым критериям посредника DSI отвечает эндоканнабиноид, а именно 2-арахидоноил-глицерол (2-АГ). В самом деле, деполяризация пирамидных нейронов гиппокампа сопровождается Ca^{2+}-зависимым высвобождением ЭК; CB1-рецепторы экспрессируются в гиппокампе преимущественно на аксонных терминалях ГАМКергических тормозных интернейронов; синтетический агонист CB1-рецепторов угнетает высвобождение ГАМК (т. е. имитирует DSI), тогда как блокатор рецепторов CB1, наоборот, препятствует развитию DSI; у мышей, нокаутных по каннабиноидным рецепторам, DSI отсутствует. Был сделан вывод, что на пресинаптических окончаниях ГАМКергических нейронов находятся рецепторы каннабиноидов, которые высвобождаются из постсинаптических нейронов и вступают во взаимодействие с этими рецепторами. Важное следствие заключается в том, что DSI усиливает длительную потенциацию, поскольку обеспечивает функциональное обособление постсинаптического нейрона от тормозных влияний соседних клеток.

8.2.4. Метапластичность

Понятие *«метапластичность»* означает, что воздействия на индивидуальный синапс (активация или модуляция), которые сами не оказывают непосредственного влияния на его эффективность, могут приводить к изменениям порога индукции, знака или интенсивности последующих пластических явлений. Например, оказалось, что ритмическая активация NMDA-рецепторов в нейронах гиппокампа, которая сама по себе не вызывала развития ДВП или ДВД, смещала пороги запуска синаптической пластичности в сторону снижения порога индукции ДВД и повышения порога индукции ДВП. В качестве примера метапластичности также рассматривается повышение вероятности развития ДВП в ГАМКергических синапсах после того, как активность пре-

синаптического нейрона была подавлена в результате ретроградного действия эндоканнабиноида на пресинаптические рецепторы CB1 (см. выше). Таким образом, метапластичность — это своего рода «пластичность пластичности».

Как показали исследования в начале 2000-х гг., очередность изменений состояния синапса в определенном смысле «запрограммирована». Существует пять дискретных состояний синапса: «активность», «молчание», «непосредственно после молчания», «потенциация», «депрессия». Способность синапса к переходу в новую фазу зависит от предшествующего состояния. Так, в результате встраивания AMPA-рецепторов в постсинаптическую мембрану синапс переходит из фазы молчания к активности, однако из фазы «непосредственно после молчания» подобный переход невозможен. Из фазы активности синапс может перейти к ДВП либо к ДВД. Продолжительная низкочастотная стимуляция (5 Гц) переводит синапс от активности сначала к депрессии, затем к молчанию. Однако синапс, который только что перешел к активности (т. е. оказался в фазе «непосредственно после молчания»), не может перейти к депрессии либо к молчанию.

8.2.5. Гомеостатическая пластичность

В культивируемых глутаматергических кортикальных нейронах хроническая блокада возбуждения приводила к повышению амплитуды миниатюрных возбуждающих ПСП (ВПСП) во всех синапсах нейрона, т. е. сила возбуждающих синапсов возрастала (вследствие повышения постсинаптической чувствительности к глутамату). И наоборот, после длительной блокады ГАМКергического торможения амплитуда миниатюрных ВПСП уменьшалась, что указывало на снижение силы возбуждающих синапсов.

Отсюда был сделан вывод, что нейрон может реагировать на длительные (>12—24 ч) изменения активности (связанные с ДВП или ДВД) модификацией силы всей совокупности получаемых им синаптических входов. Феномен получил название *«синаптическое масштабирование»* (synaptic scaling), т. е. «регуляция масштаба» (scale) синаптической силы нейрона. А именно после длительного периода низкой активности нейрона суммарная сила его синаптических входов возрастает, тогда как продолжительная высокая активность ведет к ослаблению общей синаптической эффективности. Выяснилось, что синаптическое масштабирование связано с изменениями количества AMPAR и NMDAR индивидуальных синапсов. При этом предполагается, что увеличение числа AMPAR после длительной блокады синаптической активности может быть обусловлено секрецией глиальными клетками провоспалительного цитокина (альфа-фактора некроза опухолей), а изменения противоположного характера — секрецией нейротрофического фактора мозга.

Такая реализуемая на уровне всей клетки более глобальная форма пластичности, или *гомеостатическая пластичность*, расценивается как механизм стабилизации. Он противостоит возможным неблагоприятным последствиям ДВП или ДВД — генерированию судорожного возбуждения либо патологическому молчанию нейрона, возникшему, например, в результате длительной сенсорной депривации зрительной коры мозга. Этот вид регуляции пластичности задействован в еще более значительных масштабах времени, чем ДВП и ДВД, и может играть роль в развитии нейронных сетей.

Явления гомеостатической пластичности и метапластичности могут рассматриваться как отрицательно направленная регуляция длительной синаптической пластичности.

8.2.6. От постулата Хэбба к современности

Минуло 60 лет с тех пор, как Д. Хэбб сформулировал условие, необходимое для ассоциативного обучения: эффективность синапса повышается при одновременной активации пресинаптических и постсинаптических элементов. Зависимость процессов обучения и памяти от изменений синаптической эффективности все еще нуждается в строгих доказательствах. Тем не менее как нейробиологи, так и специалисты по вычислительным технологиям (разработчики искусственных нейронных сетей) уверенно оперируют выражениями «правило Хэбба», «хэббовские синапсы» и «those who fire together, wire together» — иначе говоря, повышается эффективность тех синапсов, где возбуждение пресинаптической клетки совпало по времени с сильной деполяризацией постсинаптической мембраны (в результате многократного возбуждения той же самой пресинаптической клетки или по другим причинам).

К началу 2000-х гг. сформировалось представление о долговременной синаптической пластичности как о системе событий, направленность которых (повышение или снижение эффективности синапса, ДВП/ДВД) определяется паттерном синаптической стимуляции, т. е. интенсивностью активации (числом стимулов и межимпульсными промежутками) и соотношением между моментами генерирования пресинаптического и постсинаптического потенциалов действия («spike-timing dependent plasticity», STDP).

Тщательное прослеживание изменений силы синапса в зависимости от временного окна между пресинаптическим и постсинаптическим спайком дало следующие результаты. Если пресинаптический спайк непосредственно предшествует (на 5—40 мс) распространяющемуся в обратном направлении постсинаптическому спайку (ситуация «пре-пост»), происходит индукция ДВП. Если же постсинаптический спайк возникает на 20—50 мс раньше, чем пресинаптический (ситуа-

ция «пост-пре»), то запускается ДВД. Вспомнив правило Хэбба, мы теперь можем уточнить: если пресинаптический разряд генерируется до разряда постсинаптической клетки, сила синапса повышается, если после разряда — сила синапса снижается.

Каковы причины этой закономерности? Формальное объяснение таково: STDP — это своего рода обучающий механизм, который максимизирует взаимную информацию между входом и выходом простой нейронной цепи. Теперь попробуем рассуждать с биологических позиций. Постсинаптические NMDAR обладают сильной зависимостью от мембранного потенциала (благодаря которой они заслужили название «детекторов совпадения» — см. выше). Когда открываются их Ca^{2+}-каналы, возникает местный химический сигнал, максимум интенсивности которого совпадает с поступающим в дендрит потенциалом действия, только если последний генерируется сразу после активации пресинаптического окончания (ситуация «пре-пост»). Как известно, при надпороговом повышении $[Ca^{2+}]_i$ индуцируется ДВП. Что касается ДВД, то здесь роль соотношения между моментами генерирования пост- и пресинаптического спайков изучена гораздо хуже, однако можно учитывать следующие факторы: повышение $[Ca^{2+}]_i$ за счет активации mGluR, вход Ca^{2+} через потенциал-зависимые дендритные каналы, ретроградное действие эндоканнабиноидов и активацию пресинаптических NMDAR.

Глава 9

Нейроглия

Общие сведения о нейроглии содержатся в главе 1, данные о происхождении клеток нейроглии в эмбриогенезе и ее роли в миграции нейронов — в главе 10. Далее речь пойдет о свойствах и функциях нейроглии зрелого мозга, об ее участии в межклеточных взаимодействиях.

9.1. Классификация клеток нейроглии

Клетки нейроглии лишены аксонов, но для них характерны обильные тонкие отростки («ножки»). Они не образуют с нейронами структурных контактов, однако пространство между нейронами и клетками нейроглии очень узкое (рис. 9.1).

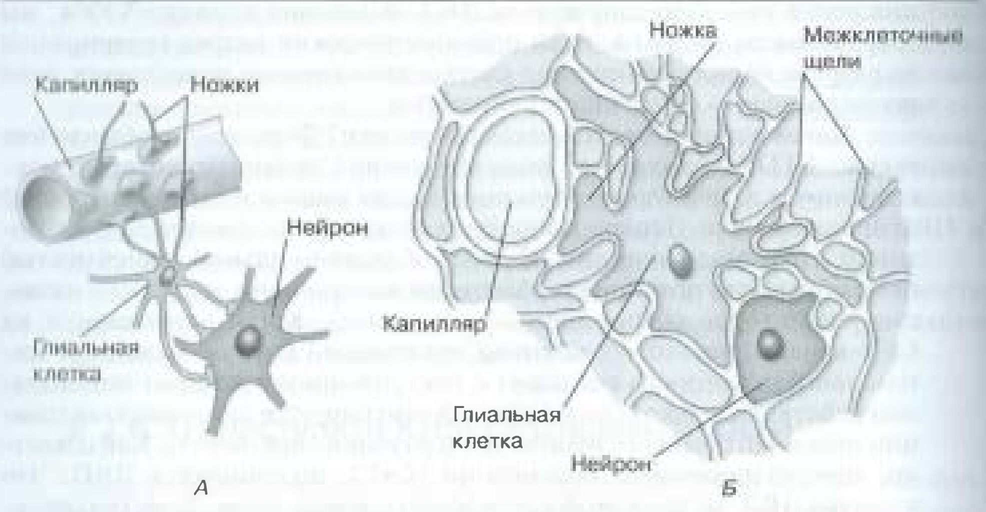


Рис. 9.1. Схема взаимоотношений глиальной клетки с нейроном и капилляром: *А* — по результатам световой микроскопии, *Б* — электронной микроскопии

Следует разграничить нейроглию ЦНС и периферической нервной системы.

Клетки глии ЦНС подразделяются на *макроглию* (астроциты, олигодендроциты и эпендимоциты) и *микроглию*. Макроглия выполняет опорную, трофическую, разграничительную, секреторную функции, поддерживает постоянство среды вокруг нейронов. Микроглия функционально близка к макрофагам.

Астроциты — наиболее многочисленная популяция клеток мозга. Это звездчатые клетки с множеством радиально отходящих отростков. Функции астроцитов весьма разнообразны. Они составляют в мозге сеть, непосредственно окружающую нейроны и капилляры; межклеточное расстояние при этом лишь ~20 нм. Некоторые отростки астроцитов оканчиваются у поверхности нейронов, а другие, с расширенными концами, примыкают к кровеносным сосудам мозга. Астроциты накапливают и передают вещества от капилляров к нейронам. В гиппокампе и мозжечке астроциты принимают участие в деятельности синапсов.

Существуют две основные группы астроцитов: а) фиброзные астроциты, которых много в пучках миелинизированных нервных волокон и в белом веществе мозга; б) протоплазматические астроциты в сером веществе мозга вблизи тел нейронов, дендритов и синапсов. Различия между этими группами выявляются иммунологически, поскольку фибриллярный белок есть только в фиброзных астроцитах.

Протоплазматические астроциты характеризуются короткими сильно ветвящимися отростками, которые тянутся к базальным мембранам капилляров, к телам и дендритам нейронов, а также к мягкой мозговой оболочке, образуя пиоглиальную мембрану, граничащую с субарахноидальным пространством.

Олигодендроциты находятся преимущественно в белом веществе ЦНС, где секретируют миелин, образуя миелиновую оболочку вокруг крупных аксонов. В сером веществе эти клетки локализуются вблизи перикарионов.

В периферической нервной системе позвоночных ту же функцию, что и олигодендроциты в ЦНС, выполняют *шванновские клетки*: образуют миелин вокруг более крупных, быстро проводящих аксонов.

Особая популяция неделящихся глиальных клеток — *радиальные клетки глии*. Они выполняют важную роль в развитии ЦНС позвоночных (см. 10.4). После периода развития эти клетки исчезают в большинстве областей головного и спинного мозга. В зрелом мозге клетки-аналоги радиальной глии присутствуют в мозжечке (глия Бергмана) и в сетчатке глаза (мюллеровы клетки).

Эпендимоциты (*клетки эпендимы*) — цилиндрические клетки, выстилающие центральный канал спинного мозга и полости желудочков мозга. Считается, что они обладают свойствами *нейральных стволовых клеток*.

Микроглиоциты (*клетки микроглии*) — специализированный класс глиальных клеток ЦНС, которые имеют мезодермальное происхождение и обладают способностью к фагоцитозу.

9.2. Свойства глиальных клеток

В отличие от нейронов, клетки нейроглии, как правило, не способны к электрическому возбуждению. Другое существенное отличие от нейронов зрелого мозга заключается в том, что большинство глиальных клеток сохраняет способность к делению на протяжении всей жизни организма. Правда, исследования показывают, что в состоянии терминальной дифференцировки астроцитов и олигодендроцитов прекращается их пролиферация.

Первые опыты по изучению электрических характеристик клеток нейроглии проводились на особенно удобных для этого препаратах ЦНС пиявки и зрительного нерва нектуруса (Necturus, класс Земноводные). Позднее выяснилось принципиальное сходство этих экспериментальных результатов с данными, полученными на глиальных клетках млекопитающих.

У глиальных клеток значения потенциала покоя (V_m) выше, чем у нейронов, и могут достигать –90 мВ, тогда как максимальный уровень V_m нейронов не превышает –75 мВ. Регистрация V_m при 10-кратных изменениях внеклеточной концентрации K^+ показала, что мембрана глиальных клеток ведет себя как калиевый электрод, в точном соответствии с уравнением Нернста (см. 4.2), а именно график зависимости мембранного потенциала от логарифма внеклеточной концентрации K^+ представляет собой прямую линию с наклоном 59 мВ (температура 24 °С). Изменения концентраций Na^+ и Cl^- не сопровождались заметными сдвигами потенциала, следовательно, другие ионы, кроме K^+, не вносят ощутимого вклада в значение V_m, которое, таким образом, определяется соотношением внеклеточной и внутриклеточной концентрации K^+ (K_o/K_i). В этом плане глиальные клетки значительно отличаются от нейронов, для которых V_m не соответствует значению, рассчитанному по уравнению Нернста в диапазоне физиологических концентраций K^+.

В мембране культивируемых астроцитов и шванновских клеток обнаружены, наряду с K^+-каналами, другие потенциал-зависимые ионные каналы, прежде всего Na^+- и Ca^{2+}-каналы. Однако их активация не приводит к генерированию потенциалов действия. Кроме того, присутствуют ионные насосы, транспортирующие Na^+, K^+, анион бикарбоната и протоны.

В мембране клеток нейроглии экспрессируются белки-переносчики глутамата, ГАМК и глицина, которые обеспечивают захват глиальными клетками нейромедиаторов, высвобождаемых нейронами. На мембране астроцитов, олигодендроцитов и шванновских клеток выявлены рецепторы нейромедиаторов.

Соседствующие глиальные клетки соединены низкоомными щелевыми контактами, которые обеспечивают электротоническую связь. Кроме того, клетки нейроглии напрямую (минуя внеклеточное пространство) обмениваются ионами и мелкими молекулами.

9.3. Кальциевые сигналы глиальных клеток

В 1990-е гг. благодаря совершенствованию методов регистрации (в частности, применению Ca^{2+}-чувствительных флюоресцентных индикаторов, таких как фура-2) в клетках нейроглии были выявлены «кальциевые сигналы». Они представляют собой волнообразно распространяющееся по клетке транзиторное повышение цитоплазматической концентрации ионов Ca^{2+}, высвобождаемых из внутриклеточных депо в ответ на разнообразные внешние воздействия — деполяризацию, нейромедиаторы. Кальциевые волны передаются между глиальными

клетками через щелевые контакты. Они могут запускать высвобождение из глиальных клеток глутамата, который оказывает влияние на близлежащие нейроны.

9.4. Роль нейроглии в проведении импульсов по аксонам

Олигодендроциты формируют миелиновую оболочку вокруг более крупных, быстро проводящих аксонов в ЦНС, причем одна клетка может участвовать в миелинизации сразу нескольких аксонов. Шванновские клетки выполняют ту же функцию для периферических нервов и ганглиев позвоночных. Более тонкие (диаметр < 1 мкм) аксоны покрываются вместо миелина самими шванновскими клетками.

Миелиновая оболочка прерывается в перехватах Ранвье, расположенных вдоль аксона примерно через одинаковые промежутки. В ЦНС с мембраной аксонов в перехватах контактируют отростки астроцитов. Поскольку миелиновая оболочка обладает высоким электрическим сопротивлением, ионные токи, обеспечивающие развитие потенциалов действия, проходят только в перехватах, так что импульс «перескакивает» от перехвата к перахвату; тем самым существенно увеличивается скорость проведения возбуждения по аксону.

Глиальные клетки влияют на формирование кластеров Na^+-каналов в миелинизированных аксонах. Во время миелинизации, демиелинизации и ремиелинизации изменяется распределение Na^+-каналов в перехватах, околоперехватных и межперехватных участках. На мембране отростков астроцитов, контактирующих с мембраной аксонов в области перехвата, тоже находятся Na^+-каналы, о чем свидетельствует интенсивное связывание меченого сакситоксина (нейротоксина, специфично взаимодействующего с Na^+-каналами).

9.5. Взаимодействие нейроны—нейроглия

9.5.1. Влияние нейронной активности на глиальные клетки

Еще в 1970-е гг. было показано, что при возбуждении зрительного нерва нектуруса развивается медленная деполяризация соседней глиальной клетки. Амплитуда деполяризации пропорциональна количеству активированных нервных волокон. При ритмической стимуляции нерва деполяризационные потенциалы суммировались в зависимости от частоты стимулов. Подобное явление наблюдалось не только при сти-

муляции нерва через наложенные на него электроды, но и в экспериментах на наркотизированном животном при естественном раздражении глаза вспышкой света. Результаты подтвердились и на глиальных клетках мозга млекопитающих.

Деполяризация нейроглии обусловлена выходом K^+ из аксонов при их возбуждении. В пользу такого заключения свидетельствует проведенная с помощью калий-чувствительных стеклянных электродов прямая оценка накопления K^+ во внеклеточном пространстве мозга. Во время ритмической стимуляции нейронов концентрация K^+ возрастала, приближаясь к уровню, при котором действительно должна возникать деполяризация клеток нейроглии.

Калиевая сигнализация между нейронами и глией отличается от специфической синаптической активности, которая не выходит за пределы небольших специализированных областей на теле нейронов или поверхности дендритов и может быть возбуждающей или тормозной. Сигнализация, осуществляемая через посредство калиевого механизма, не ограничивается какими-либо специальными структурами, наподобие синапсов, в ней участвует вся поверхность нейрона, высвобождающая K^+. Сигнализация, которую получают глиальные клетки, является несинаптической и неспецифической. Ответная реакция (допустим, в виде активации ферментов) глиальных клеток на деполяризацию имеет генерализованный, а не избирательный характер.

9.5.2. Участие астроцитов в синаптогенезе

Получены данные о том, что ганглиозные клетки сетчатки новорожденных крысят в условиях чистой культуры формируют очень мало синапсов, тогда как в присутствии астроцитов число синапсов, образуемых каждым нейроном, возрастает в несколько раз. Присутствие астроцитов было необходимо для поддержания этого количества синапсов, поскольку при удалении глиальных клеток значительная часть синапсов исчезала. Объяснение этого эффекта состояло в том, что астроциты синтезируют и высвобождают холестерин, стимулирующий синаптогенез. В пользу такого вывода свидетельствовало то, что удаление холестерина из среды или подавление его синтеза астроцитами сопровождалось потерей способности астроцитов стимулировать синаптогенез.

9.5.3. Роль нейроглии в синаптической передаче

Оживленно обсуждается представление об активном участии нейроглии в синаптической передаче и синаптической пластичности. Особое внимание исследователей обращено на астроциты, которые составляют многочисленную клеточную популяцию и, подобно нейро-

нам, образуют сети. Протоплазматические астроциты (одна из двух разновидностей астроцитов) имеют сильно ветвящиеся отростки, которые тянутся к телам и дендритам нейронов, окружая синапсы. После интенсивной нейронной активности астроциты захватывают из межклеточного пространства избыток ионов K^+ и нейромедиаторы.

На препаратах срезов гиппокампа крысы получены данные о том, что нейромедиаторы, высвобождаемые в синапсах, модулируют кальциевые сигналы в астроцитах. При этом астроциты избирательно реагируют на активацию различных синаптических входов и на частоту стимуляции пресинаптических путей. Так, при высокой частоте пресинаптической стимуляции наблюдалось подавление кальциевого сигнала, а при низкой частоте кальциевый сигнал усиливался. В свою очередь, глиальные клетки высвобождают медиаторы и другие молекулы внеклеточной сигнализации, воздействуя на возбудимость нейронов и на синаптическую передачу.

Кальциевые сигналы астроцитов вызывают в пирамидных нейронах гиппокампа ионные токи, опосредуемые NMDA-рецепторами; это можно объяснить высвобождением глутамата из астроцитов. Количество астроцитов в непосредственной близости от нейронов, имеющих NMDA-рецепторы, изменяется в зависимости от физиологических процессов в организме, в частности, от секреции гормонов. Учитывая роль NMDA-рецепторов в синаптической пластичности, количество астроцитов вблизи от глутаматергических нейронов с NMDA-рецепторами можно рассматривать как фактор, участвующий в метапластичности (см. 8.2).

Взаимодействие между астроцитами и нейронами может способствовать генерированию судорожных разрядов. При одновременной регистрации в срезах энторинальной коры крысы нейронной активности (методом локальной фиксации потенциала) и кальциевых сигналов астроцитов (оптическим методом) было показано, что развитие судорожных разрядов, вызываемых аппликацией NMDA, коррелирует с повышением кальциевых сигналов. Предполагается, что петли возвратного возбуждения, в которую вовлекаются астроциты, способствует сдвигу возбудимости нейронов к порогу судорожной активности.

Согласно количественным расчетам, транспортная система, обеспечиваемая клетками нейроглии, играет ключевую роль, предотвращая избыточное накопление глутамата во внеклеточном пространстве. Трансгенные мыши, астроциты которых лишены глутаматного транспортера GLT-1, склонны к эпилепсии и отличаются повышенной чувствительностью к конвульсантам.

Итак, астроциты активно обмениваются информацией с пре- и постсинаптическим элементами, вовлекаясь в переработку, передачу и хранение информации нервной системой. Они рассматриваются как третий, регулирующий компонент, добавляемый к классической

«двухкомпонентной» системе потока информации от пресинаптического нейрона к постсинаптическому. Сформулирована концепция «тройственного синапса» (tripartite synapse), которая имеет в виду, что теория синаптической передачи, учитывающая только межнейронную сигнализацию, должна быть дополнена представлением о реципрокной коммуникации между нейронами и астроцитами.

Вероятно, понятие «тройственного синапса» воспринимается скорее как метафора. Однако оно подчеркивает существование единой системы нейроны—нейроглия. Конечно, сигнализация, опосредованная модуляцией кальциевых сигналов астроцитов, принципиально отличается от специфической деятельности «классического» синапса, прежде всего в том отношении, что ситуация не соответствует проводниковой передаче (см. главу 6). Скорее, это вариант объемной передачи, когда сигналы (медиаторы) распространяются в пределах межклеточного пространства, хотя и на относительно близких расстояниях.

9.5.4. Участие нейроглии в репарации и регенерации нервных структур

В случае повреждения нервов шванновские клетки секретируют нейротрофические факторы. Это происходит в двигательных, чувствительных и симпатических нервах и способствует их регенерации к периферическим мишеням.

В зоне повреждения проводящих путей в ЦНС скапливаются астроциты, предшественники олигодендроцитов и микроглиоциты, формируя глиальный рубец. Эти клетки продуцируют разнообразные молекулы (свободные радикалы, монооксид азота, производные арахидоновой кислоты, протеогликаны), ингибирующие рост аксонов.

9.6. Микроглия

Термин «микроглия» ввел в 1920-е гг. Пио дель Риа-Ортега (ученик Рамон-и-Кахаля); он же опубликовал первые систематические исследования микроглии. Клетки микроглии составляют ~15% от общего числа клеток ЦНС. Они имеют небольшие размеры и продолговатую форму. Для зрелой ЦНС свойственна так называемая ветвистая (или покоящаяся) микроглия, клетки которой характеризуются короткими отростками с вторичными и третичными ответвлениями. Эти клетки обладают слабой фагоцитарной активностью. Они распределены в белом и сером веществе мозга, обычно вблизи кровеносных сосудов.

По своему происхождению микроглия не относится к нервной системе, поскольку, в отличие от макроглии, в процессе эмбрионального развития берет начало не от эктодермы, а от мезодермы (точнее,

от стволовых клеток-предшественников кроветворной ткани, а именно от предшественников моноцитов).

В развивающемся мозге млекопитающих присутствует временная форма микроглии — *амебоидная микроглия*, клетки которой образуют выросты (филоподии) и складки плазмалеммы. Амебоидные микроглиоциты отличаются высокой активностью лизосомных ферментов, в их цитоплазме присутствуют многочисленные фаголизосомы. Активно фагоцитирующая амебоидная микроглия выполняет важную функцию в ранний постнатальный период, когда еще не вполне развит гематоэнцефалический барьер и вещества из крови легко попадают в ЦНС. Кроме того, в этот период микроглия способствует удалению клеточных остатков, появляющихся в результате запрограммированной гибели избыточных нейронов и их отростков в процессе дифференцировки нервной системы. Считается, что при созревании амебоидные микроглиоциты преобразуются в ветвистую микроглию.

Микроглия — существенная часть нейроиммунной системы зрелого организма позвоночных. Она выполняет защитную роль, участвуя в реакции на травму и инфекцию. В случае повреждения ЦНС микроглиоциты активируются и мигрируют в соответствующий участок (скорость их перемещения ~300 мкм/ч), где они фагоцитируют продукты разрушения нервной ткани. Кроме того, в месте повреждения они продуцируют молекулы внеклеточного матрикса (в частности, ламинин), способствующие росту нейритов.

Имеются данные об участии микроглиоцитов в остром воспалении нервной ткани вместе с активированными Т-лимфоцитами, которые могут входить в мозг. Реактивная микроглия выделяет цитотоксические вещества, подавляя патогены. При этом она может также выделять в больших количествах перекись водорода и монооксид азота, убивающие нейроны. Повреждение нейронов происходит и в результате избыточного высвобождения глутамата. Продуцируемые активированной микроглией специфические протеазы и цитокины (например, интерлейкин-1) могут вызывать демиелинизацию аксонов. Таким образом, интенсивная активация микроглии приводит к патологическим процессам в ЦНС. Возможно, это один из механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, другие типы деменции, болезнь Паркинсона.

9.7. Эпендимоциты и цереброспинальная жидкость

Эпендимоциты образуют ресничный эпителий (эпендиму), выстилающий внутренние полости головного и спинного мозга. Отростки этих клеток, так же как отростки астроцитов, часто оканчиваются возле кровеносных сосудов. Клетки эпендимы участвуют в образовании и

секреции цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Подвижные реснички, которыми снабжено большинство этих клеток, направляют ток ЦСЖ. Между соседними клетками эпендимы есть щелевидные контакты, однако плотные соединения отсутствуют, так что ЦСЖ может проникать между эпендимоцитами в нервную ткань. У большинства эпендимоцитов базальная поверхность ровная, но некоторые клетки имеют длинный отросток, глубоко проникающий в нервную ткань. Такие клетки (танициты) многочисленны в дне III желудочка. По-видимому, они передают информацию о составе ЦСЖ на первичную капиллярную сеть воротной системы гипофиза.

Предполагается, что эпендимоциты могут выполнять в ЦНС функции стволовых клеток.

9.8. Гематоэнцефалический барьер: роль нейроглии

Понятие «гематоэнцефалический барьер» (ГЭБ) (см. также 1.3) введено в 1921 г. советским физиологом Л. С. Штерн и швейцарским ученым Р. Готье. Это гомеостатический механизм регуляции постоянства состава тканевой межклеточной жидкости мозга, а также защиты мозга от попавших в кровь чужеродных соединений и нежелательных продуктов деятельности самого организма. Следует отметить, что ГЭБ — в большей степени функциональное понятие, чем анатомическое.

Существуют два пути проникновения веществ в ткань мозга: а) в составе ЦСЖ (так называемый ликворный путь) и б) через стенки капилляров. В зрелом организме вещества поступают в мозг главным образом через посредство кровеносной системы, на уровне контакта капилляров с клетками нервной ткани. Следовательно, ГЭБ защищает ткань мозга от водорастворимых молекул, если только их не переносят транспортные белки, находящиеся в плазматической мембране эндотелиальных клеток.

Структурными элементами ГЭБ являются стенки мозговых капилляров, сосудистые сплетения желудочков мозга, мозговые оболочки, нейроглия. Одна из разновидностей астроцитов (протоплазматические астроциты) имеет отростки с расширенными «концевыми ножками», которые оканчиваются на капиллярах и венулах, полностью окружающих сосуд, так что эти глиальные клетки можно рассматривать как компонент ГЭБ. Вместе с тем основную барьерную функцию выполняют эндотелиальные клетки, выстилающие капилляры и соединенные чрезвычайно развитыми плотными контактами, которые полностью перекрывают межклеточное пространство. Однако развитие таких контактов зависит от астроцитов. При культивировании без астроцитов эндотелиальные клетки редко формируют полноценные плотные контакты.

В свою очередь, присутствие эндотелиальных клеток капилляров мозга способствовало появлению в культивируемых астроцитах скоплений мембранных частиц. Взаимодействие клеток эндотелия мозговых сосудов с астроцитами является специфичным, поскольку не характерно для фибробластов или эндотелиальных клеток периферических сосудов.

Глава 10

Развитие нервной системы

10.1. Основные этапы

Онтогенез нельзя рассматривать как равномерный поступательный процесс. В своем развитии нервная система проходит ряд стадий, последовательность которых определена *генетической программой*, но окончательный результат зависит также от *эпигенетических факторов* (т. е. от изменений экспрессии гена, не затрагивающих нуклеотидные последовательности ДНК — изменений, связанных с жизненным опытом организма, с воздействием внешней среды).

У позвоночных можно выделить три основных этапа (фазы, периода) развития нервной системы; эти периоды частично перекрываются между собой. На *первом этапе* происходит формирование нейронов и глиальных клеток согласно собственным, «локальным» программам клеточной пролиферации; образовавшиеся клетки мигрируют упорядоченным образом в зависимости от места своего возникновения. На *втором этапе* морфогенеза (который характерен только для нервной системы, но не для других тканей и органов) складывается упорядоченная, хотя и предварительная схема связей между отделами нервной системы; это становится возможным благодаря росту аксонов и дендритов в нужных направлениях. На *третьем этапе* образовавшиеся ранее связи уточняются и совершенствуются, чему способствуют сигналы, передаваемые и получаемые удаленными друг от друга компонентами нервной системы. У млекопитающих этот процесс продолжается и в раннем постнатальном онтогенезе, поскольку у них к моменту рождения нервная система остается незрелой. Первые годы жизни (у человека) или первые месяцы (у собак, обезьян) являются особым чувствительным (критическим) периодом, когда система нервных связей подвергается настройке.

10.2. Образование нервной трубки и нервного гребня

Развитие центральной нервной системы позвоночных в процессе гаструляции начинается с того, что дорсальная эктодерма получает сигналы от подстилающей ее дорсальной мезодермы. В результате дорсальная эктодерма дифференцируется и утолщается, образуя вдоль всего зародыша полоску из столбчатых нейроэктодермальных клеток — *нервную пластинку* (рис. 10.1, *А*). Латеральные края пластинки приподнимаются в виде нервных валиков, между которыми образуется *нервный желобок* (рис. 10.1, *Б*). Затем происходит слияние валиков по средней линии, так что желобок сворачивается в *нервную трубку*, отделенную от лежащей над ней эктодермы (рис. 10.1, *В*). Процесс формирования нервной пластинки и ее превращения в нервную трубку называется *нейруляцией*.

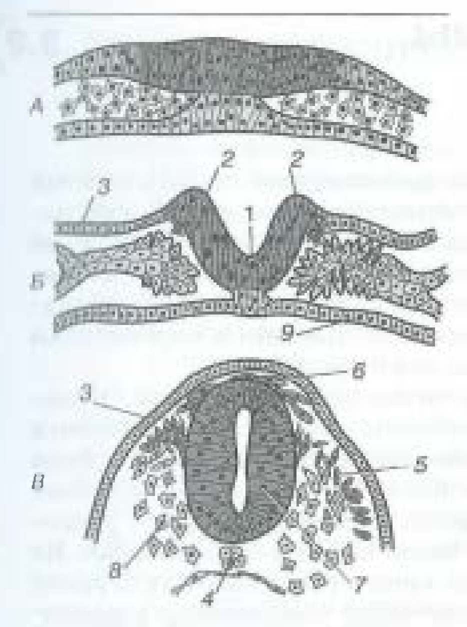


Рис. 10.1. Схема трех стадий процесса нейруляции: *А — утолщение дорсальной эктодермы в виде нервной пластинки; Б — образование нервного желобка; В — сворачивание желобка в нервную трубку. 1 — нервный желобок; 2 — нервный валик; 3 — кожная эктодерма; 4 — хорда; 5 — мезодерма сомита; 6 — нервный гребень; 7 — нервная трубка; 8 — мезенхима; 9 — эндодерма*

Из клеток стенки нервной трубки в дальнейшем формируются нейроны и макроглия центральной нервной системы (ЦНС). Передний (краниальный) конец нервной пластинки расширяется, стенки его становятся толще, и из них впоследствии развивается головной мозг. Полость нервной трубки остается во взрослом организме в виде системы желудочков головного мозга и центрального канала спинного мозга. В передней части нервной трубки возникает серия расширений, сужений, изгибов, которые преобразуются в отдельные анатомические области мозга. Каудальная часть нервной трубки сохраняет относительно простое строение, и на ее основе формируется спинной мозг.

По всей длине нервной трубки от области сращивания краев нервных валиков обособляются небольшие массы клеток, не входящие в состав ни нервной трубки, ни кожной эктодермы. Эти клетки остаются между нервной трубкой и кожной эктодермой в виде рыхло-

го тяжа — *нервного гребня* (ганглиозной пластинки). Нервный гребень дает начало нейронам периферической нервной системы — клеткам сенсорных и вегетативных ганглиев, клеткам мягкой мозговой и паутинной оболочек мозга, некоторым периферическим видам глии (шванновским клеткам, клеткам-сателлитам ганглиев), а также клеткам ряда других органов и тканей (клеткам надпочечников, пигментным клеткам эпидермиса и др.).

Из эктодермальных закладок развиваются также органы чувств: одни — как производное нервной трубки (например, сетчатка), другие — из нервного гребня, третьи — из наружного слоя эктодермы (например, обонятельные клетки).

10.3. Рождение нейронов

Вначале стенка нервной трубки состоит из одного слоя быстро делящихся эпителиальных клеток. Из них могут возникать клетки-предшественники нейронов (нейробласты) и глиальных клеток (глиобласты) ЦНС. Постепенно стенка нервной трубки утолщается и дифференцируется на несколько слоев. Каждая область развивающейся нервной трубки имеет собственную программу деления клеток.

Нейрон проходит в течение своей жизни несколько основных стадий — рождение, миграцию, дифференцировку, созревание и гибель. При этом стадии миграции, дифференцировки и созревания трудно разграничивать, они могут перекрываться между собой.

«Датой рождения» нейрона считается время последнего деления, т. е. переход нейробласта в постмитотическое состояние, после которого нервные клетки уже не способны делиться (в отличие от глиальных клеток). Установить эту дату можно по результатам радиоавтографии, выполненной сразу после введения в эмбрион ^{3}H-тимидина (радиоактивного предшественника соединения, участвующего в синтезе ядерной ДНК). Как мы увидим далее, нейроны с разными датами рождения обычно выполняют разные функции.

10.4. Миграция нейронов

Новые нейроны, еще без аксона и дендритов, не остаются на месте, а *мигрируют* на свои окончательные позиции. Миграцию нейронов можно прослеживать, применяя методику с введением ^{3}H-тимидина: после включения радиоактивной метки в клетки-предшественники, проходящие последнее деление, их меченые потомки выявляются в других местах. Например, мотонейроны, которые будут иннервировать конечности, проходят последний митоз вблизи просвета нервной

трубки (центрального канала), а затем перемещаются к периферии, в вентральные рога будущего спинного мозга.

Миграцию направляют специализированные элементы первоначального столбчатого эпителия нервной трубки — *радиальные глиальные клетки*, которые по мере утолщения стенки трубки все больше вытягиваются от внутренней стенки к наружной. Незрелые нейроны тесно примыкают к отросткам радиальных глиальных клеток и «ползут» по ним благодаря тому, что мигрирующий нейрон распознает на поверхности глиальной клетки молекулы белков, специфичных для этого типа нейронов. Так, радиальные глиальные клетки гиппокампа направляют миграцию нейронов именно гиппокампа, но не других отделов мозга. Участие радиальной глии — не обязательный механизм миграции нейронов. Некоторые нейроны могут мигрировать и в те области ЦНС, где радиальная глия отсутствует.

Миграция клеток нервного гребня, образующих периферическую нервную систему, осуществляется с помощью *белков внеклеточного матрикса*. Ламинин и фибронектин — белки адгезии внеклеточного матрикса, локализуются вдоль путей миграции клеток нервного гребня и взаимодействуют с рецепторными молекулами на поверхности нейронов. Другой белок внеклеточного матрикса, F-спондин, который экспрессируется в областях, соседних с миграционными путями, препятствует перемещению нейронов по ложному маршруту.

Свойство *нейронной специфичности* означает, что клетки, предназначенные для связи с разными мишенями, выбирают разные пути миграции; этот выбор зависит от свойств клеточной поверхности (см. 10.7).

10.5. Дифференцировка клеток в нервной системе

Каждая клетка в зависимости от ее эмбрионального расположения содержит или/и получает от соседних клеток специфический для себя набор биологически активных макромолекул, определяющих ее конечный фенотип. Дифференцировке предшествует *детерминация* — предопределение клеточной судьбы. На ранних стадиях детерминация лабильна, так что клетка, детерминированная к развитию в нейробласт, еще может под влиянием специфических индукторов стать глиобластом. Детерминация проходит через несколько стадий, и в конце концов последняя, так называемая терминальная, стадия детерминации автоматически переходит в дифференцировку.

Еще до начала миграции нейробластов начинается их дифференцировка, т. е. клетки в результате последовательных делений приобретают некоторые новые свойства при одновременной частичной утрате

прежних потенций. Процесс состоит из нескольких фаз. В фазу *преддифференцировки* клетка способна к митотическому делению и еще не синтезирует специфический продукт, но в ней активно создается неспецифическая система синтеза — эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии. В следующую фазу — *протодифференцировки* — ограничивается способность клетки к делению и начинаются специфические синтезы, химически характеризующие принадлежность клетки к определенному типу (например, в нейронах ростральной части моста мозга начинается синтез серотонина). Затем клетка вступает в фазу *собственно дифференцировки* (иначе говоря, переходит в дифференцированное состояние), когда полностью утрачивается способность к размножению и резко возрастает синтез продукта, специфичного для данного типа клеток. Весь процесс завершается *терминальной дифференцировкой*, в итоге которой структура и функции клеток окончательно определяются в соответствии с их фенотипом.

10.6. Региональная спецификация фенотипов клеток нервной системы

Фенотипы клеток в процессе развития различных отделов нервной системы формируются в соответствии с паттернами экспрессии генов. Эти паттерны, в свою очередь, зависят от многочисленных факторов транскрипции (белков, связывающихся с регуляторными зонами генов). Экспрессия факторов транскрипции характеризуется рострокаудальным и дорсовентральным градиентами. Следовательно, развитие структурно-функциональных характеристик клеток нервной системы эмбриона различается в рострокаудальном и в дорсовентральном направлении. При этом у позвоночных возможные пути развития плюрипотентной клетки-предшественника определены ее расположением в первую очередь относительно рострокаудальной оси и только во вторую очередь — относительно дорсовентральной оси.

Нельзя забывать, что наряду с генетическими факторами в формировании клеточных типов играют роль факторы среды.

В ЦНС позвоночных окончательная локализация и характеристики нейронов обусловлены прежде всего временем и местом их рождения. В коре больших полушарий нейроны располагаются слоями в соответствии с последовательностью их образования. При этом кора формируется в направлении «изнутри кнаружи»: клетки, родившиеся первыми, входят в состав глубинных слоев, тогда как нейроны, возникшие позднее, поступают в наружные слои. По мере созревания мозга нейроны последовательных слоев коры начинают различаться по форме, размерам, связям с другими клетками. Например, аксоны

малых пирамидных нейронов одного из наружных слоев посылают свои аксоны в другие области коры, тогда как аксоны крупных пирамидных нейронов внутренних слоев направляются за пределы коры большого мозга.

Для судьбы нервных клеток важны не только их происхождение, но также индукционные межклеточные взаимодействия. При этом не обязателен непосредственный контакт между клетками. Индукцию могут обеспечивать диффундирующие вещества, в частности факторы роста, которые во взрослом организме регулируют деление и дифференцировку клеток, регенерацию тканей.

Фенотип клеток нервного гребня, дающего начало периферической нервной системе, определяется сигналами от соседних клеток. Экспериментально показано, что, если клетку из той области нервного гребня, где находятся предшественники хромаффинных клеток надпочечника, переместить в другую область, клетки которой дают начало нейронам энтеральных ганглиев, пересаженная клетка будет развиваться в соответствии со своей новой локализацией.

Такие избирательные связи устанавливаются путем формирования отростков нервных клеток (аксона и дендритов).

10.7. Рост аксонов

Вскоре после того, как клетка займет свое окончательное место, от ее тела начинают расти сначала аксон, а затем дендриты. Кончик растущего аксона представляет собой расширенную утолщенную структуру — *конус роста*. Он похож на ладонь с растопыренными длинными тонкими «пальцами» (*филоподиями*), которые соединены широкими складчатыми «перепонками» (ламеллиподиями). Филоподии находятся в непрерывном движении: одни из них втягиваются обратно в конус роста, другие, наоборот, вытягиваются, отклоняются в разные стороны. Подобно щупальцам, филоподии исследуют близлежащий субстрат, сцепляясь с поверхностью клеток и с внеклеточным матриксом. Подвижность конусов роста обеспечивает сократительная активность сети актиновых филаментов, взаимодействующих с миозином. Эта активность регулируется ионами Ca^{2+}, протеинкиназами и другими внутриклеточными посредниками. В конусе роста совершаются интенсивные метаболические процессы, синтез мебранных и других компонентов. Между телом клетки и растущим концом ее аксона или дендрита идет активный перенос материалов. Конусы роста аксонов и дендритов имеют сходные свойства.

В организме конусы роста обычно продвигаются к своим мишеням по строго определенным путям. Эти пути они прокладывают благодаря сигналам из окружающих тканей. Среди многочисленных вне-

клеточных сигналов, от которых зависят направление роста аксонов и места формирования синапсов, различаются *аттрактанты* (факторы, привлекающие конус роста) и *репелленты* (отталкивающие факторы). Некоторые из них эффективны только в случае короткого расстояния между конусом роста и мишенью, а другие действуют на длинной дистанции.

На коротких расстояниях от мишени конусы роста взаимодействуют с *молекулами адгезии*. Клеточные молекулы адгезии представляют собой трансмембранные либо связанные с мембраной гликопротеины. Молекулы адгезии внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин, тенасцин и др.) — это гликопротеины из двух или более субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками. Белки внеклеточного матрикса взаимодействуют с клетками через посредство рецепторов, составляющих семейство *интегринов*. Интегрины создают структурные связи между белками внеклеточного матрикса и внутриклеточным актиновым скелетом, регулируя форму конуса роста и его продвижение. Кроме того, интегрины активируют внутриклеточные сигнальные пути, управляющие ростом клетки, ее делением и дифференцировкой. Как правило, движение конусов роста обеспечивается одновременным участием нескольких типов молекул адгезии клетки и внеклеточного матрикса.

Молекулы адгезии и их рецепторы важны не только для навигации конусов роста, но и для группирования индивидуальных аксонов в плотные пучки (фасцикулы). Кроме того, молекулы внеклеточного матрикса могут способствовать формированию в мембранах конусов роста Ca^{2+}-каналов, которые, в свою очередь, обеспечивают вход Ca^{2+} в клетку во время потенциалов действия, тем самым управляя сократительной способностью актиновых филаментов, а также формой и движением конуса роста и других частей нейрона.

На относительно больших дистанциях (более нескольких сотен микронов) движением конуса роста (особенно если на своем пути он делает повороты) могут управлять так называемые клетки-ориентиры. В некоторых случаях аксоны образуют с такими клетками временные синаптические контакты. Например, в развивающемся гиппокампе аксоны, идущие из энторинальной коры, вначале образуют синапсы с нейронами временно существующей популяции — клетками Кахаля—Ретциуса. Затем, по мере появления и созревания клеток-зерен, синапсы этих аксонов формируются уже на клетках-зернах, тогда как нейроны Кахаля—Ретциуса исчезают.

Факторы, управляющие конусами роста на больших дистанциях, могут иметь химическую природу. Примером служит хемоаттрактант *нетрин-1* — белок, который высвобождается клетками базальной пластинки, расположенной вдоль вентральной поверхности нотохорды, и способствует продвижению конусов роста комиссуральных аксонов

вдоль базальной пластинки. Другую группу белков, называемых *семафоринами*, составляют хеморепелленты дальней дистанции для аксонов сенсорных нейронов.

10.8. Созревание нейронов

Созревание нейрона — процесс, органически включенный в сложную непрерывную последовательность стадий его развития. К этим стадиям относятся: дифференцировка нейрона; его миграция в свойственную для него область; прорастание из тела клетки аксона в правильном направлении, т. е. к области образования пресинаптических терминалей; ветвление аксона в определенном участке терминальной области; формирование синаптических связей между окончаниями ветвей аксона и предназначенными для данного нейрона клетками-мишенями. В итоге нейроны и создаваемые ими сети обретают свою конечную, зрелую форму.

Один из заключительных этапов созревания — миелинизация более крупных аксонов, хотя большинство аксонов в мозге не имеют миелиновой оболочки или миелинизированы в незначительной степени.

Разные области мозга существенно различаются по срокам стадий созревания (в том числе и по срокам миелинизации). Эти сроки, как и паттерны возникающих нейронных сетей, определяются генетическими механизмами, а также зависят от эпигенетических факторов.

10.9. Синаптогенез

Если на начальном участке пути конуса роста его движение направляют ткани, по которым он перемещается, то по мере приближения к клеткам-мишеням он попадает под влияние трофических факторов, продуцируемых этими клетками. При встрече конуса роста с клеткой-мишенью обе эти структуры подвергаются изменениям, в результате которых формируется синаптический контакт.

10.9.1. Нервно-мышечные синапсы

Нервно-мышечное соединение — один из наиболее удобных объектов для прослеживания развития синапса. Его преимущества в качестве экспериментальной модели, как уже отмечалось выше, определяется его методической доступностью, а также относительной простотой структурной и функциональной организации по сравнению с синапсами ЦНС (см. 6.2.1).

Подготовка молекулярного механизма синаптической передачи к функционированию начинается раньше, чем конус роста аксона до-

стигнет мышечной клетки. При электрическом возбуждении тела мотонейрона конус роста, продвигающийся к мишени (мышечному волокну), выделяет небольшие количества нейромедиатора — АцХ. Мембрана конуса роста уже содержит потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы, которые обеспечивают распространение электрических импульсов по эмбриональному аксону (пока не имеющему Na^{+}-каналов), а затем будут осуществлять сопряжение между электрическим возбуждением нервного окончания и секрецией нейромедиатора. В мышечной мембране в это время уже присутствуют диффузно распределенные АцХ-рецепторы эмбрионального типа. Через несколько минут после соприкосновения конуса роста с мышечной клеткой в ней уже регистрируется низкоамплитудный синаптический потенциал в ответ на стимуляцию аксона. В дальнейшем происходит структурная и биохимическая специализация пресинаптической и постсинаптической области.

Вступив в контакт с мышечным волокном, конус роста аксона прекращает свое движение; в нем накапливаются синаптические пузырьки, в пресинаптической мембране образуются активные зоны высвобождения АцХ. Интересно, что соприкосновение конусов роста с поверхностью мышечного волокна происходит в произвольном месте, независимо от предсуществующего распределения АцХ-рецепторов. Установление контакта нервного окончания с мышечной мембраной сопровождается перераспределением рецепторов нейромедиатора: их концентрация под пресинаптическим окончанием постепенно возрастает до уровня $\sim 10^4$ рецепторов на 1 мкм^2, тогда как плотность распределения внесинаптических рецепторов снижается до уровня < 10/мкм^2. Изменяется не только плотность распределения, но и свойства АцХ-рецепторов: их время полужизни возрастает в несколько раз.

Накапливаются данные о том, что специализация пресинаптической и постсинаптической областей основана на сложном обмене молекулярными сигналами между нервным окончанием и мышечным волокном. Идентифицирован белок *агрин*, определенная изоформа которого, специфичная для холинергических нейронов, экспрессируемая в мотонейронах и выделяемая из двигательных нервных окончаний, необходима для формирования нервно-мышечного синапса. У мутантных мышей с дефицитом агрина не происходит агрегация АцХ-рецепторов на мышечных волокнах, а также нарушены внутриклеточные сигнальные каскады, в которых участвуют рецепторы определенных цитоплазматических тирозинкиназ. Предполагается, что специализацию пресинаптического окончания во время развития нервно-мышечного синапса регулируют ретроградные сигналы, поступающие от мышечной клетки в ответ на выделение агрина из аксона.

К неиннервированной мышце эмбриона позвоночных прорастают практически одновременно аксоны многих нейронов, так что вначале получается много лишних синапсов. Свойственная зрелой скелетной мышце иннервация, когда каждая мышечная клетка обычно имеет только по одному синапсу, создается в результате двух разных процессов, разделенных во времени. Первый процесс — это гибель избыточных мотонейронов, а второй — элиминация лишних синапсов.

Вскоре после формирования синаптических контактов с мышечными клетками погибает ~50% мотонейронов зародыша. Гибель этих лишних нейронов можно предотвратить посредством блокады нервно-мышечной передачи. И наоборот, электрическая стимуляция мышцы (непосредственно или через нерв) способствует исчезновению синапсов и соответствующих мотонейронов. Эти факты позволили предполагать, что электрическая активность мышцы регулирует образование в ней *нейротрофического фактора*, возможно, идентичного тому, который направляет прорастание аксонных ветвей к денервированной мышце и способствует выживанию эмбриональных мотонейронов. Согласно такой гипотезе, при бездействии мышцы (вследствие блокирования синаптической передачи или отсутствия иннервирующих аксонов) синтез в мышце нейротрофического фактора возрастает как сигнал о том, что клетка нуждается в иннервации. Электрическая активация мышцы обеспечивает отрицательную регуляцию синтеза нейротрофического фактора, и часть незрелых мотонейронов погибает в результате конкуренции за оставшиеся малые его количества.

Есть сведения о разнообразных нейротрофических белках (в основном вырабатываемых в мышце), которые могут регулировать развитие мотонейронов: инсулиноподобный фактор роста, цилиарный фактор роста, глиальный нейротрофический фактор, фактор холинергической дифференцировки (известный также в качестве фактора, ингибирующего развитие лейкоза) и др.

В процессе развития конкуренция существует не только между самими мотонейронами, но и между ветвями их аксонов. У взрослых животных каждый нейрон иннервирует группу до ~300 мышечных волокон, формируя двигательную единицу, однако каждое мышечное волокно иннервируется только одним аксоном. Иная ситуация характерна для периода эмбриогенеза: двигательные аксоны интенсивно ветвятся, так что каждое мышечное волокно иннервируют аксоны нескольких мотонейронов — явление, называемое *полинейронной иннервацией*. Система связей, присущая взрослому организму, строится в результате *элиминации* на каждой мышечной клетке всех синапсов, кроме одного. При этом уже не сокращается количество мотонейронов (в отличие от более ранних стадий развития), а уменьшается только число мышечных волокон, иннервируемых каждым мотонейроном.

Конкуренция имеет общие закономерности для нервно-мышечных и межнейронных синапсов. Во-первых, ее результат однозначен: нейрон либо выживает, либо полностью дегенерирует. Во-вторых, конкурируют между собой, как правило, только синапсы, расположенные относительно близко друг к другу на одной клетке-мишени. В-третьих, конкурентная элиминация синапсов зависит от поддержания электрической активности как аксонов, так и иннервируемых ими клеток. Если блокировать часть аксонов, иннервирующих мышцу, оставшиеся активными аксоны образуют синапсы с более значительным числом клеток-мишеней; иными словами, остаются и укрепляются те синапсы, через которые клетка-мишень получает активацию.

10.9.2. Межнейронные синапсы

В ЦНС на одном постсинаптическом нейроне могут конвергировать аксоны нескольких пресинаптических клеток, окончания каждой из которых высвобождают собственный нейромедиатор — АцХ, ГАМК и т. д. Как показали опыты на культуре клеток гиппокампа, на мембране развивающихся нейронов спонтанно образуются кластеры рецепторов. Однако терминали аксонов, прорастающих к клеткам, заново индуцируют формирование постсинаптической структуры белков цитоскелета, к которым затем прикрепляются рецепторы нейромедиатора, высвобождаемого из пресинаптических терминалей.

Вопрос о приобретении нервной клеткой в процессе развития способности к высвобождению определенного синаптического нейромедиатора был исследован на развивающихся клетках нервного гребня. При пересаживании участков ткани из области нервного гребня, дающей начало нейронам симпатических ганглиев, в ту область, из которой обычно развиваются вагусные нейроны, клетки утрачивали свой нормальный адренергический статус и впоследствии секретировали АцХ вместо норадреналина. Зрелые вегетативные нейроны теряют способность изменять свой фенотип в зависимости от окружающей среды.

Смена нейромедиатора возможна и на более поздней стадии развития нейронов симпатического ганглия. Если нейроны верхнего шейного ганглия, полученные от новорожденных крысят, культивировать в отсутствие клеток других типов, у них развиваются адренергические свойства: они синтезируют, хранят и высвобождают из окончаний своих аксонов норадреналин. Если же в культуре присутствуют и другие типы клеток (например, клетки миокарда или потовых желез), у нейронов развиваются холинергические свойства, они синтезируют и высвобождают АцХ вместо норадреналина. Таким образом, клетки нервного гребня, дающие начало нейронам вегетативных ганглиев, потенциально способны к синтезу и высвобождению двух видов нейромедиаторов — норадреналина и АцХ. Двойственность нейромедиаторного типа сохраняется и по окончании последнего митоза. Экс-

прессия одного или другого фенотипа определяется химическими факторами окружающей среды (т. е. эпигенетическими факторами). Из кардиомиоцитов выделен и клонирован белок, вызывающий холинергическую дифференцировку симпатических нейронов. Он оказался идентичен фактору, ингибирующему развитие лейкоза и ранее известному как цитокин, который индуцирует дифференцировку клеток иммунной системы.

10.10. Развитие и реорганизация нейронных сетей

Синаптогенез — необходимый, но не завершающий компонент формирования нейронной сети, поскольку многие из возникших синапсов впоследствии элиминируются и на той же клетке-мишени образуются новые синапсы. Таким способом осуществляется коррекция, уточнение первоначальной схемы связей — процесс, в котором участвуют нейротрофические факторы и электрические сигналы (синаптические потенциалы и потенциалы действия).

10.10.1. Гибель нейронов

Имеются данные о том, что число нейронов в мозге взрослых людей меньше, чем в мозге новорожденных; в частности, для медиодорсального таламуса это число меньше на 41%. Интересно, что для той же структуры мозга среднее число глиальных клеток у взрослых людей существенно больше, чем у новорожденных — 36,3 и 10,6 млн соответственно.

Избыточное образование нейронов и последующая элиминация значительного их числа — характерная особенность развития нервной системы позвоночных. Причиной гибели некоторых нейронов может быть то обстоятельство, что они не были способны образовать синапсы или же устанавливали их с неподходящей клеткой-мишенью. Однако большинство погибающих клеток имели синаптические связи с правильными мишенями. В действительности гибель нервных клеток в процессе формирования нейронных сетей представляет собой основной механизм, поддерживающий необходимое соотношение между количеством нейронов и их мишеней.

Выяснилось, что ингибиторы синтеза мРНК или белка предотвращают гибель нейронов даже в отсутствие нейротрофических факторов. Эти и другие данные показывают, что нейроны погибают в результате апоптоза. Понятие *«апоптоз»* (или «активная клеточная смерть», в отличие от некроза, или «пассивной клеточной смерти») означает, что в действие вступает заложенная в клетке программа упорядоченного распада (нарушения пространственной структуры) ДНК и белков; иначе говоря, это «запрограммированная смерть» клеток.

Реализация этой программы требует затраты энергии АТФ, предварительного синтеза протеолитических ферментов либо их активаторов. Нейроны, которые в ходе эмбриогенеза подверглись апоптозу, не восстанавливаются, их замещают новые нервные клетки или синаптические структуры.

10.10.2. Конкуренция за синаптические мишени

Проблемы взаимодействия нейрона и клетки-мишени, конкуренции между нейронами за клетки-мишени уже рассматривались выше применительно к развитию иннервации скелетной мышцы. Конкурентное устранение лишних синапсов происходит во всех отделах нервной системы и составляет один из важнейших механизмов, регулирующих развитие нервных связей (а также последующую модификацию связей под действием внешних факторов — см. 8.2 «Синаптическая пластичность»).

Возбуждение клетки-мишени укрепляет синапсы, пресинаптическое окончание которых перед этим было активно, и способствует гибели тех синапсов, где пресинаптическое окончание находилось в состоянии покоя. Поэтому важны временны́е соотношения между активацией аксона и клетки-мишени. Если несколько независимо активируемых нейронов сформировали контакты с одной и той же клеткой, для каждого из них важно активировать (и тем самым укрепить) свой синапс в тот момент, когда нейроны-контрагенты бездействуют; таким образом активный нейрон укрепит свой синапс и поспособствует элиминации синапсов других, неактивных нейронов. Таково «правило возбуждения».



Рис. 10.2. Переход от (*А*) множественной иннервации постганглионарных нейронов подчелюстного ганглия новорожденной крысы к (*Б*) иннервации каждого нейрона взрослой особи единственным аксоном, образующим множество синаптических контактов

Примером служат взаимоотношения между нервными клетками в парасимпатическом подчелюстном ганглии крысы. К моменту рождения особи каждый нейрон иннервирован аксонами примерно от пяти преганглионарных пресинаптических нейронов, находящихся в стволе мозга (рис. 10.2, *А*). Через месяц из-за конкурентной элиминации синапсов каждый нейрон сохраняет иннервацию только одним аксоном.

Однако этот аксон образует много новых концевых веточек, формирующих

синапсы на других участках той же клетки, так что общее число синапсов станет больше исходного (рис. 10.2, *Б*). Все ветви одного аксона возбуждаются одновременно, причем не в тот момент, когда активируются ветви другого аксона. Поскольку нейроны подчелюстного ганглия крысы лишены дендритов, синапсы располагаются на участках тела клетки, сближенных друг с другом. В итоге, согласно «правилу возбуждения», окончания ветвей аксона, расположенные близко друг к другу и активируемые синхронно, взаимно поддерживают жизнеспособность образованных ими синапсов, тогда как окончания ветвей другого аксона, которые возбуждаются независимо от них, окажутся в конкурентных отношениях между собой.

Поскольку конкуренция между синапсами отчасти зависит от расстояния между ними, для выживания имеет значение морфология постсинаптической клетки. Об этом свидетельствует только что рассмотренный пример с атипичными нейронами подчелюстного ганглия, не имеющими дендритов. Большинство других нейронов, у которых много дендритов, получают сигналы из разнообразных источников, что существенно для выполнения ими интегрирующей функции. Регулирующая роль дендритов в элиминации синапсов заметна в ресничном ганглии кролика, где у некоторых нейронов много дендритов, а у других мало или нет вовсе. При рождении особи все нейроны иннервированы одинаковым числом аксонов — примерно четырьмя-пятью. Однако во взрослом организме клетки без дендритов получают синапсы только от одного аксона, тогда как у других клеток число иннервирующих аксонов прямо пропорционально числу дендритов. Поскольку синапсы на одном дендрите образованы, как правило, веточками только одного аксона, они не конкурируют с синапсами «чужих аксонов» на других дендритах. Следовательно, конкуренция носит локальный характер и зависит от асинхронности проведения возбуждения по ветвям аксона.

Глава 11

Регенерация нервных структур

Нервная система организмов способна в той или иной мере восстанавливаться в случае ее повреждения. В большей степени это свойство присуще беспозвоночным и низшим позвоночным. У земноводных и рыб поврежденные аксоны регенерируют и вновь образуют синапти-

ческие контакты со своими исходными мишенями. У млекопитающих такая способность характерна для пренатального и раннего постнатального периодов развития, но в зрелом организме ослабевает или утрачивается; особенно это касается ЦНС.

11.1. Регенерация периферических нервов

Восстановление периферических нервов у млекопитающих зависит от степени тяжести повреждения. После слабого и непродолжительного сдавления отдельного участка нерва и местной аноксии вследствие сжатия кровеносных сосудов сенсорная или двигательная функция может восстановиться в сроки от нескольких минут до недель.

В случае сильного сдавления, необратимо повредившего участок аксона, подвергается дегенерации вся дистальная его часть, лишенная связи с телом нейрона, а также небольшой участок аксона проксимальнее места повреждения. Несколько медленнее, чем сам аксон, разрушается его миелиновая оболочка. Макрофаги эндоневрия захватывают продукты распада, очищая область повреждения. Такой процесс называется валлеровской дегенерацией (по имени Августа Валлера, впервые описавшего в XIX в. это явление). Если тело клетки сохранило жизнеспособность и продолжает поставлять цитоплазматические компоненты к поврежденному участку, то аксон растет в сохранившейся эндоневральной трубке.

В дистальном участке аксона и в макрофагах в зоне повреждения активируются цитокины, стимулирующие пролиферацию и подвижность шванновских клеток. Эти клетки синтезируют и выделяют нейротрофические факторы — нейротрофический фактор мозга и фактор роста нервов (ФРН), ускоряющие регенерацию аксонов к их периферическим мишеням. Кроме того, шванновские клетки и макрофаги синтезируют аполипопротеин Е (АроЕ), который помогает выживанию нейронов, защищая их от окислительного повреждения, а также стимулируя рост и адгезию клеток.

По аналогичной схеме происходит разрушение дистального участка после полного перерыва (например, перерезки) периферического нерва. Однако важным фактором, затрудняющим регенерацию, является нарушение целостности эндоневральной трубки. Если два конца нерва в месте перерезки совместить и фиксировать путем сшивания соединительнотканных оболочек (или каким-либо другим способом), то функция денервированной области может, по крайней мере частично, восстановиться, хотя и спустя продолжительное время. Восстановлению структурной непрерывности в месте разреза аксона способствуют шванновские клетки, которые прорастают с двух сторон в промежуток между перерезанными концами. Растущий проксималь-

ный участок аксона достигает места соединения шванновских клеток обоих отрезков и, продвигаясь в лабиринте щелей между шванновскими клетками, может ветвиться. Многие из этих ветвей преодолевают область разреза и врастают в открытые концы эндоневральных трубок дистального отрезка. В эндоневральной трубке растущий аксон прилегает к тяжу из шванновских клеток, которые постепенно окружают его, образуя новый миелин. Сходную способность к регенерации проявляют немиелинизированные нервные волокна.

1.2. Ретроградные транссинаптические влияния после атрофии аксотомированного нейрона

После перерезки аксона тело нервной клетки может атрофироваться. Как показали, в частности, опыты на нейронах вегетативного ганглия, многие контактирующие с этой клеткой пресинаптические терминали претерпевают ретракцию, а сохранившиеся терминали выделяют меньшее количество нейромедиатора. Следовательно, нарушаются ретроградные транссинаптические влияния, поддерживающие эффективность пресинаптических сигналов. Если постганглионарный аксон регенерирует и осуществляет реиннервацию своей периферической мишени, свойства нейрона и его синаптических входов восстанавливаются.

Другой пример ретроградного транссинаптического влияния получен в опытах на мотонейронах лягушки и мыши. После перерезки двигательного нерва на одной стороне тела происходило разрастание (*спраутинг*, от англ. sprouting) аксонов интактных мотонейронов соответствующей мышцы на другой стороне тела; на этой мышце формировались новые синапсы. Очевидно, сигнал от аксотомированных нейронов поступал на контралатеральную половину спинного мозга и там воздействовал на неповрежденные мотонейроны. В этом явлении не участвовали мотонейроны, снабжающие другие мышцы.

1.3. Изменения клетки-мишени при потере иннервации

Как известно, нервно-мышечный синапс может служить в качестве экспериментальной модели для исследования взаимодействия между нейроном и клеткой-мишенью (см. 6.2 и 10.9.1). Процессы, развивающиеся при денервации и реиннервации скелетной мышцы, интересны не только сами по себе, но позволяют в известной степени судить и о том, что происходит при потере синаптических входов в других отделах нервной системы.

В нормально иннервированном мышечном волокне позвоночных чувствительность к АцХ сосредоточена в постсинаптической области. После денервации чувствительность к АцХ распространяется по всей поверхности волокна вследствие синтеза новых АцХ-рецепторов во внесинаптических участках плазматической мембраны благодаря активации соответствующих генов в мышечном волокне. Как показали опыты со связыванием меченого α-бунгаротоксина (змеиного токсина, специфически и прочно связывающегося с АцХ-рецепторами), в иннервированной мышце крысы число АцХ-рецепторов субсинаптической и внесинаптической области составляло 10^4/мкм^2 и < 10/мкм^2 соответственно. После денервации это число во внесинаптической области возрастало до 10^3/мкм^2, а в прежней субсинаптической зоне оставалось практически на исходном уровне. Изменяются и молекулярные характеристики, так что АцХ-рецепторы приближаются к эмбриональному типу по таким признакам, как состав субъединиц и более высокая скорость оборота: период полураспада молекулы АцХ составлял ~10 сут и 1 сут соответственно в иннервированной и в денервированной мышце.

Новые внесинаптические АцХ-рецепторы появляются не только после перерезки двигательного нерва, но и в случае их продолжительного блокирования α-бунгаротоксином или тубокурарином. Аналогичный эффект возникает при параличе мышцы, вызванном блокадой Na^+-каналов двигательного нерва путем аппликации тетродотоксина. Отсюда следует, что ключевым фактором для развития гиперчувствительности денервированной мышцы является ее инактивация, бездеятельность. Такой вывод подтвержден экспериментально: после нескольких дней непрерывной прямой стимуляции денервированной мышцы крысы через имплантированные электроды зона чувствительности к АцХ сокращалась до размеров нормальной субсинаптической области.

Сужение зоны чувствительности к АцХ при активации денервированной объясняется следующими событиями. Во время электрической активности в мышечное волокно через потенциал-зависимые каналы входят ионы Ca^{2+} → внутриклеточная концентрация Ca^{2+} достигает уровня, достаточного для активации протеинкиназы С → протеинкиназа С фосфорилирует миогенин (фактор транскрипции, который индуцирует экспрессию генов, кодирующих субъединицы АцХ-рецептора) → происходит ингибирование миогенина → поддерживается низкий уровень синтеза АцХ-рецепторов во внесинаптической зоне мышечной мембраны. При этом в ограниченном числе клеточных ядер непосредственно под постсинаптической областью экспрессия генов АцХ-рецептора продолжается благодаря действию белка ARIA из семейства нейрорегулинов, выделяемого из двигательных

нервных окончаний. Что касается мышечной клетки, лишенной активности (путем денервации или блокады импульсов в двигательном нерве), то в ней экспрессия АцХ возрастает, поскольку сниженная внутриклеточная концентрация Ca^{2+} не допускает ингибирования миогенина. Показано, что повышение скорости деградации АцХ-рецепторов в денервированной или парализованной мышце тоже связано с понижением внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, которая недостаточна для активации аденилатциклазы и последующих процессов фосфорилирования белков.

Нормально иннервированная скелетная мышца земноводных и млекопитающих не образует дополнительных синапсов с наложенным на нее проксимальным концом перерезанного двигательного нерва. Однако в денервированной мышце реиннервация возможна. Тем не менее для реиннервации не обязательны функционирующие АцХ-рецепторы, о чем свидетельствует формирование новых синапсов в условиях блокады АцХ-рецепторов α-бунгаротоксином или тубокурарином.

Следует учитывать, что изменения числа и характера распределения нейромедиаторных рецепторов после денервации могут различаться в мышечной и нервной клетке (например, в нейронах вегетативных ганглиев).

11.4. Специфичность реиннервации

Двигательный нерв новорожденных млекопитающих после перерезки восстанавливает связь со своей мышцей. Один из механизмов избирательного восстановления синапсов — конкуренция между аксонами. У земноводных нервно-мышечные синапсы, образованные чужим аксоном, элиминируются после реиннервации мышцы ее собственным аксоном. У взрослых млекопитающих снижается избирательность чувствительных, двигательных и постганглионарных симпатических аксонов по отношению к их исходным мишеням. В мышце взрослой крысы исходный аксон может быть даже вытеснен чужим нервом. В зрелом организме млекопитающих избирательная регенерация возможна, если периферический нерв был не перерезан, а передавлен, так что сохранились эндоневральная трубка и базальная мембрана шванновских клеток, окружавших интактные аксоны (см. выше). В случае разрушения эндоневрия (например, при перерезке аксона) происходит спраутинг. Аксонные выросты направляются к вакантным местам; одновременно возрастает аффинность, так что устанавливаются новые синаптические контакты. Подобный процесс предполагает реактивацию механизмов, действовавших в период развития.

В регенерации нервно-мышечных соединений ключевая роль принадлежит участку базальной мембраны, составляющему своего рода оболочку вокруг мышечного волокна, пресинаптического окончания и околосинаптической шванновской клетки. Показано, что двигательные аксоны после передавливания регенерируют к исходным синаптическим зонам, даже если мышечные волокна повреждены, но сохранилась базальная мембрана. Интересны результаты экспериментов, в которых одновременно производились разрушение мышечных волокон при сохранении базальной мембраны, а также перерезка двигательного нерва с удалением его большого участка (для затруднения реиннервации). В отсутствие двигательного нерва мышечные волокна регенерируют в пределах оболочки, образуемой базальной мембраной, причем в прежних синаптических зонах образуются кластеры АцХ-рецепторов и синтезируется ацетилхолинэстераза. Идентифицирован белок агрин, который синтезируется мотонейронами и, поступая по двигательным аксонам, индуцирует дифференцировку постсинаптического аппарата в развивающихся нервно-мышечных синапсах (см. 10.9.1).

При реиннервации чужим нервом многие свойства клетки-мишени изменяются. Например, при перекрестной реиннервации медленных и быстрых мышечных волокон аксонами, в норме иннервирующими быстрые и медленные мышцы, наблюдалась трансформация характеристик потенциалов действия и сокращения волокон: медленные мышцы становились «быстрее», а быстрые — «медленнее».

11.5. Реакции ЦНС на утрату нейронов и постсинаптических мишеней

Широко принято представление о том, что зрелые нейроны не регенерируют. Правда, появились данные о присутствии в головном мозге взрослых млекопитающих нейральных стволовых клеток (см. далее). Тем не менее возможности регенерации ЦНС у взрослых млекопитающих весьма ограничены. Повреждение проводящих путей в большинстве случаев не сопровождается ростом аксонов и восстановлением функции. Мотонейроны передних рогов спинного мозга могут восстанавливать свои поврежденные периферические аксоны (см. выше). Однако после перерезки задних корешков сенсорные аксоны, хотя и регенерируют к спинному мозгу, но прекращают рост, как только достигнут астроцитов, расположенных на границе ЦНС.

В ЦНС эмбрионов и новорожденных млекопитающих условия для регенерации гораздо более благоприятны, чем в зрелом организме. Кроме того, эмбриональные нейроны и глиальные клетки, происходя-

щие от нейральных стволовых клеток, выживают и образуют синаптические связи после трансплантации в головной мозг взрослых млекопитающих. В 1990-е гг. производились эксперименты с трансплантацией эмбриональных клеток Пуркинье мозжечка взрослой мыши в мозжечок взрослых мутантных мышей, которым свойственна дегенерация клеток Пуркинье. Донорские клетки мигрировали в зоны, где исходно располагались собственные клетки Пуркинье. Затем многие донорские клетки формировали дендритные деревья, аналогичные обычным разветвлениям клеток Пуркинье. Лиановидные волокна образовывали синапсы на клеточном теле и проксимальных дендритах, а параллельные волокна — на дистальных дендритах. При стимуляции этих волокон регистрировались синаптические потенциалы. Однако имплантированные клетки редко устанавливали синаптические связи с обычными мишенями клеток Пуркинье в глубоких ядрах мозжечка.

Главная проблема восстановления поврежденных нервных связей в зрелой ЦНС обусловлена тем, что травма индуцирует реакцию глиальных клеток ЦНС (см. главу 9), активно подавляющих врожденную способность к регенерации. Надежды на успех в лечении последствий повреждений мозга и нейродегенеративных заболеваний связаны с поиском методов подавления эндогенных факторов, ингибирующих рост нейритов, а также с исследованиями нейральных стволовых клеток.

11.6. Возможности репарации зрелого мозга

Долгое время считалось, что в головном мозге взрослых млекопитающих отсутствует нейрогенез. Широкую известность получила фраза: «Нервные клетки не восстанавливаются». Действительно, дифференцированные нейроны, структура и функции которых окончательно определились, в дальнейшем уже не размножаются. С биологической точки зрения это целесообразно: зрелый мозг не должен подвергаться таким структурным перестройкам, которые бы лишали организм памяти, навыков, приобретенных в результате научения. Но зато мозг не может образовывать новые нейроны для замены поврежденных.

Во второй половине XX в. выяснилось, что многие ткани содержат так называемый *камбиальный резерв мультипотентных клеток*, сохраняющих в той или иной мере способность к делению. Они могут пополнить популяцию специализированных клеток в случае гибели какой-то ее части. К такому резерву относятся и *стволовые клетки*. Их название связано с тем, что из мультипотентных клеток могут образовываться клетки других типов, подобно ветвям, растущим из ствола дерева. В норме стволовые клетки не поступают из крови в мозг, поскольку его защищает гематоэнцефалический барьер (см. 1.1 и 9.7).

В случае геморрагического инсульта, когда клетки крови попадают непосредственно в мозг, нейроны погибают. Таким образом, репарация взрослого мозга может происходить только за счет нейрогенеза.

В 1962 г. в журнале «Science» были опубликованы первые экспериментальные данные о такой возможности. В таламусе и коре мозга крыс после разрушения латерального коленчатого тела было зарегистрировано с помощью радиоактивной метки появление новых нейронов. Однако в течение последующих 20 лет эти данные не получили надежного подтверждения.

В середине 1980-х гг. было показано, что нейрогенез постоянно происходит в вокальном центре мозга взрослых самцов канареек, причем число образующихся нейронов подвержено сезонным колебаниям. Стимулом к этому исследованию послужил факт, на который обращали внимание орнитологи: во время каждого следующего брачного сезона самец канарейки Serinus canaria обновляет свою песню даже в условиях изоляции, когда он не может подражать песне других самцов. Выяснилось, что в вокальном центре взрослых самцов канареек в конце каждого брачного сезона (который у этих птиц приходится на август и январь) большое число нейронов погибает, возможно, из-за избыточной функциональной нагрузки. Максимальный уровень нейрогенеза наблюдается в октябре и в марте — через два месяца после каждого брачного сезона. В результате набор трелей регулярно обновляется.

В начале 1990-х гг. новорожденные нейроны были выявлены в головном мозге взрослых мышей и крыс. Примечательно, что клетки находились главным образом в эволюционно древних отделах мозга — обонятельных луковицах и коре гиппокампа. Дифференцировка нейтральных стволовых клеток у грызунов идет очень интенсивно. У взрослых крыс в течение месяца из стволовых клеток образуется примерно 250 тыс. нейронов, т. е. замещается ~3% всех нейронов гиппокампа. При этом стволовые клетки преодолевают путь длиной около 2 см. Как известно, гиппокамп играет важную роль в формировании краткосрочной памяти, эмоциональном поведении, реакциях на стресс, регуляции полового поведения. Что касается обонятельных луковиц, то у млекопитающих они отвечают за восприятие и первичную переработку запахов, в том числе распознавание феромонов, близких по химическому составу к половым гормонам. Интенсивный нейрогенез в этих структурах у крыс можно объяснить тем, что вследствие высокой функциональной нагрузки нервные клетки там часто гибнут и необходимо их обновление.

Рождение новых нейронов обнаружено в субвентрикулярной области и гиппокампе зрелого мозга обезьян и человека. Мультипотентные клетки периодически делятся, давая начало клеткам-предшественникам, из которых могут образоваться нейроны либо клетки нейроглии. Однако окончательная дифференцировка удается не более чем

половине родившихся нейронов. Остальные гибнут аналогично тому, как это происходит в ранний период индивидуального развития организма, когда возникает больше нервных клеток, чем нужно для образования мозга. Могут выжить только те нейроны, которые успешно мигрировали к местам назначения и сформировали действующие связи с другими. Новому нейрону требуется более месяца, чтобы начать полноценно функционировать, посылать и принимать информацию.

Активные исследования молекулярных механизмов, управляющих нейрогенезом, и природы регулирующих его химических стимулов позволяют надеяться на разработку методов репарации мозга после его повреждения или заболевания.

Гибель конкретных типов нервных клеток (т. е. в ограниченных областях ЦНС) при отсутствии их замещения новыми нейронами выявлена при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, боковом амиотрофическом склерозе. Однако не опасно ли пытаться обеспечить выживание этих нейронов или стимулировать преобразование незрелых клеток в нормальные нейроны, применяя факторы роста? Оказалось, что некоторые формы эпилепсии связаны с тем, что деление нейральных стволовых клеток продолжается и после того, как новые нейроны уже не способны устанавливать эффективные связи. В результате эти клетки остаются недозрелыми и оказываются в ненужном месте коры мозга, формируя образования, генерирующие эпилептиформные разряды. Приходится думать о том, не произойдет ли в результате введения факторов роста при инсульте и нейродегенеративных заболеваниях излишне быстрое деление нейральных стволовых клеток, которое приведет к патологическим симптомам.

Каковы перспективы трансплантации стволовых клеток? Доказано, что стволовые клетки, полученные не только из головного мозга, но также из стромальных стволовых клеток костного мозга, можно культивировать в определенной среде и вызывать их дифференцировку в нейробласты либо в клетки глии, подбирая специальный набор веществ-индукторов. Согласно авторитетному мнению Л. И. Корочкина (крупного ученого, к сожалению, безвременно скончавшегося), трансплантировать больным эмбриональные стволовые клетки зародышей на стадии бластоцисты рискованно. Во-первых, эти ранние клетки подвержены генетическим нарушениям. Кроме того, при трансплантации они вызывают гибель соседних клеток хозяина. И наконец, пересадка этих клеток часто заканчивается образованием опухолей. Поэтому лучше всего работать со стволовыми клетками взрослого организма, причем полученными непосредственно от пациента, чтобы не произошло отторжение; удобнее всего выделять эти клетки из костного мозга.

Глава 12

Сенсорные системы

12.1. Общие принципы организации сенсорных систем

Для нормального существования организм должен получать данные о своем состоянии и об окружающей его среде. По словам Аристотеля, «в уме не может быть ничего, что сначала не прошло бы через органы чувств». Философ выделял у человека пять главных «чувств»: зрение, слух, вкус, осязание и обоняние.

Восприятие организмом воздействий внешней и внутренней среды обеспечивают *сенсорные системы*. Прежнее название *органы чувств* сохранилось только для обозначения анатомически обособленных периферических отделов некоторых сенсорных систем (например, орган зрения — глаз, орган слуха — ухо). В отечественной литературе также используется в качестве синонима термин *«анализаторы»*, который предложен И. П. Павловым в рамках теории высшей нервной деятельности и, следовательно, применим к высокоорганизованной нервной системе высших млекопитающих животных и человека.

Различным анализаторам присущи единые принципы структурно-функциональной организации. Каждый анализатор построен иерархически и состоит из трех отделов (такое разделение помогает структурировать излагаемый текст). Рецепторы *периферического отдела* трансформируют энергию раздражителя (стимула) в электрические сигналы, свойственные для нервной системы (см. главу 4). Афферентные нейроны *проводникового отдела* перерабатывают эти сигналы и передают их в *центральный отдел* — представительство анализатора в коре больших полушарий. Здесь происходит окончательный анализ и синтез поступающих сигналов и формируется *ощущение — субъективный образ* стимула. Затем по мере синтеза информации от различных анализаторов создается *целостный образ* предмета или явления, т. е. происходит *восприятие*.

Кроме того, сенсорные системы человека участвуют в контроле произвольных движений (см. главу 13), регуляции деятельности внутренних органов, поддержании уровня активности мозга, необходимого для бодрствования.

В исследованиях сенсорных систем применяются два основных ***методологических подхода***; обозначим их (в известной мере условно) как объективный и субъективный.

Такие направления, как клеточная и молекулярная нейробиология, нейрохимия, нейробиология развития и другие, базируются на *объективной регистрации* событий (вплоть до физико-химических процессов) в нервных структурах — от индивидуальных нейронов до клеточных ансамблей. Соответствующие методы получили особенно интенсивное развитие начиная со второй половины XX в., благодаря разработке новых технологий. Проводятся как инвазивные эксперименты, так и неинвазивные наблюдения на клеточно-тканевом уровне; использование последних быстро расширяется с внедрением прижизненной визуализации биологических явлений, в том числе в структурах мозга.

В психонейробиологии, когнитивной нейробиологии используются психофизические (или поведенческие) методы анализа *субъективной способности* организмов к обнаружению и различению стимулов разнообразной природы, интенсивности, длительности, местоположения. При этом о субъективных ощущениях человека удобно судить по вербальным (словесным) ответам. В экспериментах на животных оценивается соотношение между стимулом и какой-либо *поведенческой реакцией*.

Сенсорная нейробиология стремится интегрировать данные, получаемые с помощью «объективной» и «субъективной» методологии. Это обеспечивает более полные представления об организации сенсорных систем и в конечном счете помогает решать проблемы соотношения психического и соматического («телесного»).

12.1.1. Психофизическая оценка ощущений

С помощью психофизических методов исследуются соотношения между объективным миром физико-химических *стимулов*, в котором обитает человек, и субъективным миром его *ощущений* и восприятий. При оценке ощущений различаются четыре основные характеристики, которые находятся в определенных соотношениях с параметрами стимула: качественный тип (модальность — см. 12.1.2), интенсивность (количественный параметр), длительность (временно́й параметр), локализация (пространственный параметр). К фундаментальным психофизическим понятиям относятся абсолютные и дифференциальные пороги (см. далее).

Первые попытки количественной оценки ощущений были сделаны в XIX в. До этого времени господствующая роль принадлежала доктрине Рене Декарта (1596—1650) — французского философа, матема-

тика, физика, наконец, физиолога, который ввел понятие рефлекса и проповедовал дуализм души и тела.

В 1834 г. один из основоположников экспериментальной психологии, немецкий анатом и физиолог Эрнст Вебер? экспериментально определил, что с увеличением интенсивности воздействующего стимула становится труднее различить, в какой мере она (интенсивность) изменилась. Например, если подержать на вытянутой руке груз массой 100 г, то прирост на 1—2 г практически неощутим, тогда как добавку на 3 г (100 г + 3 г = 103 г) внимательный испытуемый уже заметит. Однако такой же прирост на 3 г после от исходного груза большей массы — 200 г (200 г + 3 г = 203 г) заметить невозможно, необходима добавка не менее 6 г. Отсюда Вебер вывел закон о том, что минимально различимый прирост интенсивности стимула ($\Delta\varphi$) составляет постоянную долю (C) от его исходной интенсивности (φ), т. е. $\Delta\varphi/\varphi = C$. (При этом понятие «интенсивность стимула» никак не связано с его природой — это может быть световой поток, электрический ток, механическое давление и т. д.)

Безразмерный коффициент Вебера ($\Delta\varphi/\varphi$) служит количественным показателем относительной чувствительности сенсорных систем. Его оценка может дать ответ на вопрос о том, какой сенсорный орган более чувствителен к изменениям адекватных для него стимулов, например глаз или ухо. Оказывается, глаз несколько эффективнее улавливает изменения энергии света, чем ухо — изменения интенсивности звукового давления. Относительная чувствительность соответствует понятию *дифференциального порога* — прироста, на который один стимул должен отличаться от другого, чтобы человек смог воспринять это едва заметное различие.

В середине XIX в. немецкий физик, философ и психолог Густав Фехнер использовал дифференциальные пороги для построения шкалы субъективных ощущений. Нулевая точка шкалы соответствовала *абсолютному порогу* — наименьшей физической интенсивности стимула, при которой он может вызвать ощущение конкретного качественного типа (модальности); следующий сдвиг по шкале означал едва заметный для испытуемого прирост интенсивности стимула (т. е. дифференциальный порог) и т. д. Поскольку каждый следующий прирост интенсивности стимула ($\Delta\varphi$) будет больше, чем предыдущий (по закону Вебера), шкала количественных значений стимула является логарифмической. Согласно *психофизическому закону Фехнера*, при логарифмическом росте силы стимула (Ψ) интенсивность ощущения (Ψ) увеличивается линейно, т. е. $\Psi = k \cdot \log(\varphi/\varphi_0)$, где Ψ — интенсивность ощущения, k — константа, φ — силы стимула, φ_0 — абсолютный порог стимула. Это выражение известно еще как *закон Вебера—Фехнера*.

Фехнер первым ввел практически применимую *шкалу интенсивности ощущений*. Однако справедливость закона Фехнера имеет ограничения. Во-первых, он основывается на законе Вебера, который не действует в области очень малых интенсивностей стимула (постоянство коэффициента Вебера начинается только с некоторого уровня превышения интенсивности стимула над его абсолютным порогом). Во-вторых, закон Фехнера справедлив только при условии, что пороговое изменение слабого и сильного стимулов ощущается одинаково. Параметр Ψ в формуле закона Фехнера выражает скорее разрешающую способность сенсорной системы, чем интенсивность ощущения. Поэтому закон Фехнера (точнее — *психофизическое соотношение Фехнера*) применим, если используется не оценка интенсивности ощущений, а субъективная шкала *различимости стимула*. Примером служит классификация величины звезд по шкале их яркости, которая действовала в течение многих столетий и не отвергается до сих пор. (Хотя сейчас астрономы, конечно, предпочитают оценивать яркость звезд с помощью фотометрических приборов.)

Для определения порогов чувствительности человека и животных разработаны разнообразные психофизические и поведенческие процедуры. Считается, что более точные данные позволяет получить так называемый *метод постоянных стимулов*. Испытуемому предъявляются в случайном порядке стимулы разной интенсивности. Самые слабые из них, как правило, неразличимы, а самые сильные ощущаются практически всегда. После каждого предъявления испытуемый отвечает, заметен стимул или нет. В итоге строится график соотношения между относительной частотой обнаружения стимулов (в процентах от числа предъявленных стимулов) и их интенсивностью. Для большинства испытуемых получается S-образная кривая, получившая название *психометрической функции* (рис. 12.1). Пороговым считается стимул такой интенсивности, который человек способен субъективно различить в 50% случаев его предъявления. Однако не всегда удается выявить точку совпадения между порогом чувствительности и интенсивностью одного из предъявленных стимулов, и тогда порог определяется путем интерполяции. Даже у одного и того же организма сенсорные пороги могут сильно изменяться в зависимости от внешних условий, утомления и т. д.

С учетом того, что зависимость ощущения от интенсивности стимула не одинакова при разной интенсивности стимулов, С. Стивенс предложил описывать зависимость интенсивности ощущения от силы стимула не логарифмической, а степенной функцией. Согласно *психофизическому закону Стивенса*, $\Psi = k \cdot (\varphi - \varphi_o)^n$, где Ψ — интенсивность ощущения, k — константа, φ — интенсивность стимула, φ_0 — абсолютный порог стимула. Показатель степени n, зависящий

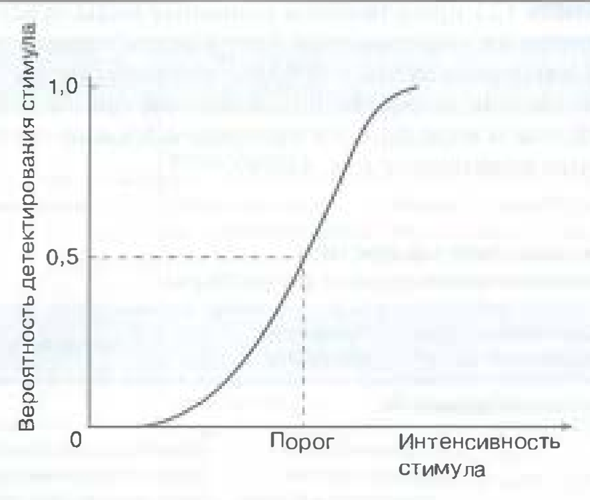


Рис. 12.1. Психометрическая кривая

от качественного вида ощущения (например, для светового ощущения $n = 0{,}33$, для звуковых ощущений $n = 0{,}6$), определяет форму графика зависимости Ψ от φ. Если $a = 1$, то соотношение линейное; если $a > 1$, то интенсивность ощущения возрастает быстрее, чем сила стимула, если $a < 1$, то наоборот.

12.1.2. Сенсорные модальности

В тот же период XIX в., когда Э. Вебер и Г. Фехнер исследовали количественные характеристики интенсивности ощущений, еще один немецкий ученый — Иоганн Мюллер (1837 г.) сформулировал *закон специфических нервных энергий*. Согласно этому закону, каждый вид нервов обладает своей *сенсорной модальностью*, иначе говоря, передает специфичный для него тип ощущений, независимо от природы стимула. Например, зрительное ощущение возникает не только при вспышке света, но и при надавливании на глаз, хотя адекватным стимулом для зрительной чувствительности является именно свет (см. далее).

Виды нервов, рассматриваемые Мюллером, соответствовали тем главным чувствам, о которых говорил Аристотель (см. 12.1.1). На самом деле модальностей больше, чем пять главных чувств по Аристотелю. К тому же каждая модальность включает в себя несколько *субмодальностей*. Например, температурные ощущения определяются как тепло или холод, вкус может быть сладким, горьким, кислым, соленым.

В таблице 12.1 представлены основные виды чувствительности — классы сенсорных модальностей (эта классификация — одна из возможных). Они перечислены в порядке происходящего в процессе эволюции усложнения морфофункциональной организации сенсорного аппарата. Каждой модальности присущи *адекватные стимулы* и типы *сенсорных рецепторов* (см. далее).

Таблица 12.1

Основные виды чувствительности; адекватные стимулы и сенсорные рецепторы

Вид чувствительности (сенсорная модальность)	Природа стимула	Сенсорные рецепторы
1. Химическая чувствительность		
Вкус	Химическое воздействие молекулы (иона)	Хеморецепторы вкусовых почек языка позвоночных. Вкусовые рецепторы беспозвоночных
Обоняние	– « –	Хеморецепторы обонятельного эпителия полости носа
Внутренняя химическая чувствительность	– « –	Гломусные клетки каротидного тела позвоночных. Осфрадиальный орган моллюсков
2. Соматовисцеральная чувствительность		
Тактильная	Механическое воздействие — прикосновение, надавливание и т. д.	Механорецепторы: разнообразные сенсорные образования кожи позвоночных и кутикулы беспозвоночных
Температурная	Изменение температуры	Терморецепторы: свободные спонтанно активные нервные окончания в коже
Висцеральная	Механическое, температурное воздействие	Механорецепторы и терморецепторы внутренних органов
Боль	Вредящее воздействие разной природы	Ноцицепторы
3. Проприоцепция (чувство положения тела)		
Мышечное чувство	Механическое воздействие	Механорецепторы: мышечные веретена и сухожильные рецепторы позвоночных. Рецептор растяжения ракообразных

Окончание табл. 12.1

Вид чувствительности (сенсорная модальность)	Природа стимула	Сенсорные рецепторы
Суставное чувство	Механическое воздействие	Суставные рецепторы
4. Чувство равновесия	Механическое воздействие силы тяжести и углового ускорения	Механорецепторы: волосковые клетки макул и крист во внутреннем ухе позвоночных. Статоцисты моллюсков и ракообразных. Волосистые пластинки насекомых
5. Слух	Механическое воздействие звука	Волосковые клетки кортиева органа улитки во внутреннем ухе позвоночных. Тимпанальный орган насекомых
6. Зрение	Электромагнитные волны	Фоторецепторы: палочки и колбочки глаза позвоночных. Глазки́ и сложные глаза беспозвоночных

Главные сенсорные модальности на ранних этапах эволюции — химическая чувствительность и осязание (кожная чувствительность). Что касается человека, то он может существовать без слуха или/и зрения (хотя и становится инвалидом), тогда как отсутствие кожной чувствительности несовместимо с жизнью.

Организмы, обитающие в различных условиях и находящиеся на разных этапах эволюции, значительно различаются по степени развития и даже наличию тех или иных анализаторов. Например, редкий вид сенсорной модальности — *электрочувствительность* — свойствен некоторым хрящевым и костистым рыбам. Их организм использует электрорецепцию как локационную систему в целях поиска пищи, избегания хищников, внутривидовой коммуникации, дальней и ближней пространственной ориентации, прогнозирования опасных природных явлений.

Еще менее изученная сенсорная модальность — *магниточувствительность*. И хотя множество организмов наверняка способны реагировать на изменения магнитного поля Земли, прямые свидетельства получены только для микроорганизмов. В цитоплазме так называемых магнитотаксических бактерий находятся магнитосомы — гранулы Fe_2O_4. Эти гранулы образуют цепочки, которые ориентированы по силовым линиям магнитного поля и направляют перемещения этих бактерий. Сейчас активно изучаются потенциальные возможности рыб ориентироваться относительно магнитного поля Земли за счет

ощущения токов, возникающих в результате собственных движений животного в магнитном поле. Практически доказана роль магниточувствительности в навигационных возможностях птиц, хотя соответствующие молекулярные механизмы не выяснены.

12.1.3. Сенсорные органы и рецепторы

В ходе эволюции нервной системы позвоночных для некоторых видов чувствительности развились специализированные *сенсорные органы*, или органы чувств — глаз, внутреннее ухо, вестибулярный аппарат. В каждом сенсорном органе есть *сенсорные рецепторы* (или *рецепторные клетки*, или просто *рецепторы*). Рецепторы каждой модальности (см. табл. 12.1) преобразуют определенную форму энергии раздражителя — *стимула* (химического, механического, электромагнитного) в универсальные для нервной системы *сигналы* — импульсные разряды. Следует обратить внимание на неоднозначность понятия *рецептор* в современной биологии: *сенсорный рецептор* представляет собой клеточное образование (одна или несколько клеток либо часть клетки), а *рецепторная молекула* (*молекулярный рецептор*) — интегральный белок клеточной мембраны, специфически взаимодействующий с другими молекулами (нейромедиаторами, гормонами), либо реагирующий на физические внешние воздействия (например, механические).

Высокая специфичность сенсорных рецепторов означает, что в физиологических условиях они отвечают только на *адекватные стимулы* — такие, к которым данные клетки наиболее чувствительны; иначе говоря, стимулы, возбуждающие рецептор уже при минимальном количестве энергии. Например, при резком давлении на глаз может возникнуть ощущение света (фосфен), однако адекватные стимулы для зрительных рецепторов сетчатки глаза — электромагнитные колебания с длиной волны от 400 до 800 нм. Вместе с тем природу адекватного стимула не всегда можно установить по формальному основанию — количеству энергии воздействия на рецептор. Так, холодовые рецепторы слизистых оболочек носа и рта реагируют также на некоторые химические вещества, в частности ментол; следовательно, это *полимодальные* рецепторы.

Желательно подчеркнуть, что в контексте сенсорной нейробиологии понятия «стимул» и «сигнал» имеют разный смысл. *Стимулы* — это *раздражители* разнообразной природы, которые поступают от источников в окружающей среде или в самом организме, будучи внешними по отношению к рецепторам. *Сигналы* имеют биологическую (биофизическую, биохимическую) природу, индуцируются внешними стимулами и составляют основу информационных процессов в организме.

Адекватность стимула определяется не только свойствами рецепторов, но и структурной организацией сенсорного органа, обеспечивающего среду для их нормального функционирования. Приведем пример. В слуховом органе и в вестибулярном аппарате рецепторами являются волосковые клетки. Однако строение этих двух сенсорных образований таково (см. 12.2.2 и 12.2.3), что для слухового органа адекватными стимулами служат звуковые волны в частотном диапазоне от 20 до 20 000 Гц, а для вестибулярного аппарата — действие силы тяжести при определенном его направлении.

12.1.3.1. Типы сенсорных рецепторов

Классификация сенсорных рецепторов зависит от того, какой критерий взят за основание — источник адекватных стимулов, строение рецепторной клетки, природа адекватного стимула и т. д. (см. табл. 12.1).

1. По местонахождению источника адекватных стимулов выделены две основные группы сенсорных рецепторов. *Экстероцепторы* получают стимулы из внешней среды, участвуя в восприятии зрительной, слуховой и тактильной информации. *Интероцепторы* (датчики температуры, кровяного давления, состава крови и т. п.) воспринимают стимулы от внутренних органов. Особую подгруппу, часто объединяемую в одну группу с интероцепторами, составляют *проприоцепторы* (мышечные и сухожильные рецепторы, вестибулярный аппарат), получающие данные о положении тела в пространстве. Значительная часть информации, посылаемой в ЦНС интероцепторами и частично — проприоцепторами, *неосознаваема*.

В зависимости от того, действует ли стимул на расстоянии или непосредственно, рецепторы называются *дистантными* или *контактными*.

2. По морфофункциональной организации рецепторы подразделяются на первично- и вторичночувствующие (рис. 12.2).

Первичночувствующие рецепторы (рис. 12.2, *А*) — окончания периферических аксонов или дендритов первичного сенсорного нейрона, которые непосредственно (первично) реагируют на адекватный стимул разрядами потенциалов действия. К этому типу принадлежат обонятельные рецепторы, большинство механорецепторов кожи, терморецепторы, болевые рецепторы (ноцицепторы), проприоцепторы, большинство интероцепторов.

Вторичночувствующие рецепторы (рис. 12.2, *Б*) состоят из двух (и более — в сетчатке глаза) клеток. Специализированная воспринимающая клетка (часто эпителиального происхождения) преобразует энергию стимула в *рецепторный потенциал*. Его амплитуда определяет количество нейромедиатора, который высвобождается в синапсах, образованных этими клетками на афферентных окончаниях первич-

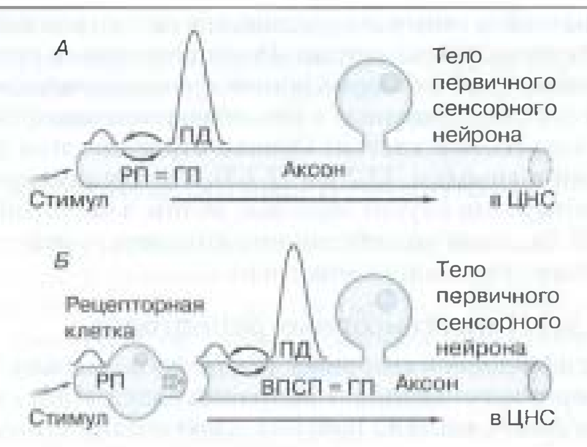


Рис. 12.2. Первичночувствующие (*А*) и вторичночувствующие (*Б*) рецепторы. РП — рецепторный потенциал; ГП — генераторный потенциал. В первичночувствующем рецепторе РП эквивалентен ГП. Во вторичночувствующем рецепторе РП приводит к высвобождению нейромедиатора, который вызывает ВПСП в афферентном окончании первичного сенсорного нейрона; ВПСП выполняет функцию ГП

ного сенсорного нейрона. В нейроне генерируются разряды потенциалов действия. Таким образом, возбуждение сенсорного нейрона возникает вторично по отношению к рецепторному потенциалу. К вторичночувствующим рецепторам относятся зрительные, слуховые, вестибулярные и частично — вкусовые рецепторы. Особое место принадлежит фоторецепторам сетчатки, которые имеют не эпителиальное происхождение, а общее с нервными клетками, но не генерируют потенциалов действия и связаны с окончаниями афферентных нервных волокон через интернейрон (см. 12.2.1).

3. На основании природы адекватного стимула принято различать механорецепторы, хеморецепторы, фоторецепторы, терморецепторы, электрорецепторы.

К *механорецепторам* относятся тактильные рецепторы кожи, проприоцепторы мышц (мышечные веретена) и сухожилий, слуховые и вестибулярные рецепторы (волосковые клетки) внутреннего уха (см. 12.2.2 и 12.2.3), барорецепторы и волюморецепторы внутренних органов и кровеносных сосудов. Все они реагируют на деформацию их клеточной мембраны при давлении или растяжении. *Хеморецепторы* — это обонятельные и вкусовые рецепторы (см. 12.2.4 и 12.2.5), а также хемочувствительные рецепторы внутренних органов; их возбуждение вызывают молекулы определенных химических соединений. Адекватные стимулы для *фоторецепторов* сетчатки глаза — погло-

щенные ими кванты света (см. 12.2.1). *Терморецепторы* — разветвленные немиелинизированные окончания сенсорных нервных волокон.

Малоизученный вид сенсорной модальности обеспечивают *электрорецепторы* в коже некоторых видов рыб, реагирующие на слабые электрические токи, которые генерируются органами других рыб или вследствие работы собственных мышц животного. Электрический сигнал, возникший на одном конце тела рыбы, распространяется по водной среде и входит на другом конце тела через поры боковой линии. У основания пор лежат *электрорецепторные клетки.* Электрический стимул вызывает деполяризацию мембраны базальной области клетки, так что открываются Ca^{2+}-каналы. При поступлении ионов Ca^{2+} рецепторная клетка активируется и генерирует импульсы, идущие в ЦНС. В том участке, где ток выходит из тела рыбы, рецепторные клетки гиперполяризуются, что приводит к торможению их активности. Частота импульсов в сенсорном нерве изменяется при сдвиге мембранного потенциала всего на несколько микровольт.

Большинство рецепторов отвечают на адекватные стимулы только одной природы, следовательно, являются *мономодальными. Полимодальные* рецепторы могут активироваться стимулами разной природы. Например, некоторые болевые рецепторы могут возбуждаться под действием механических, химических, термических стимулов.

4. По уровню чувствительности (порогу стимула) рецепторы подразделяются на *низкопороговые* и *высокопороговые.* Пример первых — механорецепторы, вторых — ноцицепторы.

5. По скорости адаптации существуют *быстроадаптирующиеся* (например, тактильные), *медленноадаптирующиеся* (например, болевые) и *неадаптирующиеся* рецепторы (например, вестибулярные рецепторы и проприоцепторы).

12.1.3.2. Сенсорное преобразование

Считаются классическими эксперименты на рецепторах растяжения мышц брюшка ракообразных (рис. 12.3). Это *первичночувствующие рецепторы* в виде дендритов, фиксированных на мышечных волокнах. При небольшом растяжении мышцы в теле рецепторной клетки можно зарегистрировать с помощью внутриклеточного микроэлектрода деполяризующий сдвиг мембранного потенциала — *рецепторный потенциал.* Одновременно в аксоне сенсорной клетки наблюдается импульсный разряд. Если мышцу растянуть сильнее, амплитуда деполяризации возрастает, частота импульсов и продолжительность разряда увеличиваются. Соотношение между силой стимула и частотой импульсов в аксоне рецептора растяжения демонстрирует рисунок 12.4.

Эти электрофизиологические данные демонстрируют совершаемый в данном случае механорецепторной клеткой переход от энергии

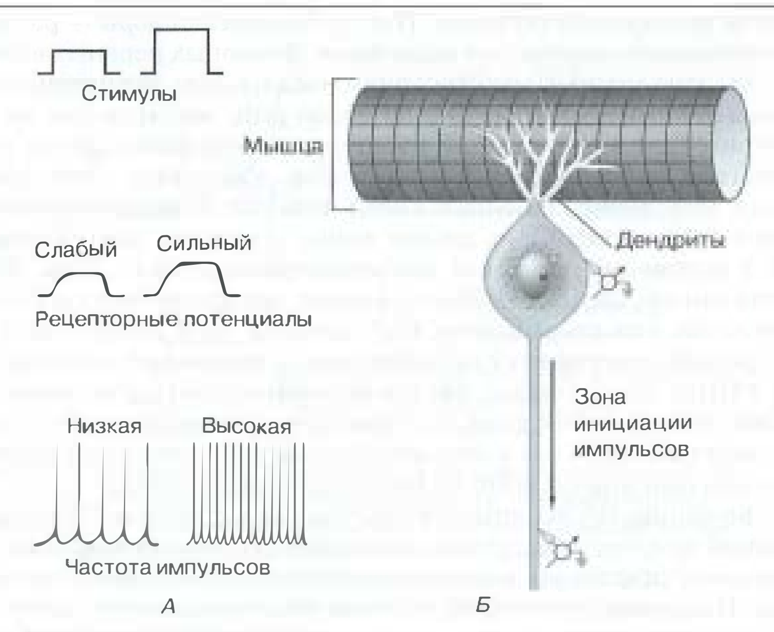


Рис. 12.3. Схема электрофизиологического эксперимента на рецепторе растяжения ракообразного. Часть *А* сверху вниз: слабый и сильный стимулы (растяжение мышцы); записи рецепторного потенциала при слабом и сильном растяжении; записи низкочастотного и высокочастотного импульсных разрядов, соответствующих этим двум рецепторным потенциалам. Часть *Б*: первичночувствующий рецептор растяжения. В тело сенсорного нейрона введен микроэлектрод, который регистрирует рецепторные потенциалы, возникающие в дендритах. В аксоне рецепторной клетки регистрируются разряды ПД

специфического стимула к единому языку нервных сигналов. Процесс осуществляется на молекулярном уровне и называется *сенсорным преобразованием* (*сенсорной трансдукцией*).

В плазматическую мембрану механорецепторной клетки встроены *белковые рецепторные макромолекулы*, в состав которых входят *механоуправляемые* (*механочувствительные*) *ионные каналы* (см. 4.1.1). Взаимодействие рецепторной молекулы с энергией стимула — это первый этап сенсорной трансдукции. Под действием механической силы определенного направления конформация канала изменяется таким образом, что его воротный механизм открывается, пропуская в клетку поток ионов (*рецепторный ток*). Возникает местная деполяризация мембраны — *рецепторный потенциал*. С повышением силы стимула число реагирующих ионных каналов возрастает и соответственно уве-

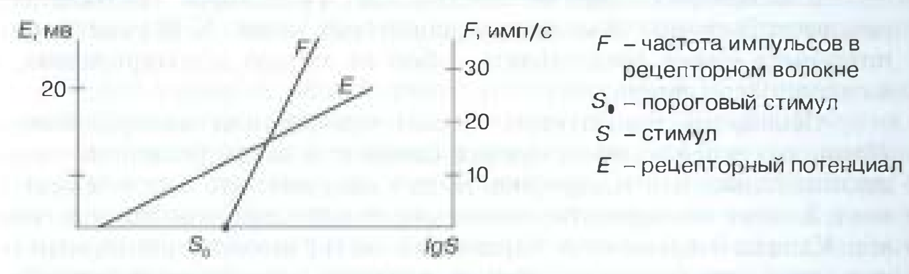


Рис. 12.4. Соотношение между логарифмом интенсивности стимула (*S*), амплитудой рецепторного потенциала (*E*) и частотой импульсов (*F*) в аксоне рецептора растяжения. Рецепторный потенциал возникает сразу с началом растяжения, но пороговая сила стимула (S_0), при которой начинается импульсный разряд, будет достигнута несколько позднее

личивается амплитуда градуального рецепторного потенциала. При достижении порогового уровня рецепторного потенциала местный ответ рецептора трансформируется в разряд потенциалов действия в афферентном нервном волокне (в миелинизированных волокнах это обычно происходит в первом перехвате Ранвье). Следовательно, в первичночувствующих рецепторах рецепторный потенциал выполняет функцию *генераторного потенциала*.

Итак, в *первичночувствующих рецепторах* процесс сенсорной трансдукции можно подразделить на четыре основных этапа: 1) взаимодействие рецепторной молекулы с энергией стимула; 2) развитие местного рецепторного потенциала; 3) электротоническое распространение рецепторного потенциала; 4) генерирование импульсного разряда в первичном афферентном нейроне.

Во *вторичночувствующих рецепторах* сенсорная трансдукция состоит из шести этапов. Первые два этапа (воздействие стимула на рецепторную молекулу и превращение молекулярных изменений в локальный *рецепторный потенциал*) осуществляются не в сенсорном нейроне, а в добавочной воспринимающей клетке. Эта клетка соединена химическим синапсом с афферентным окончанием первичного сенсорного нейрона. При развитии рецепторного потенциала из воспринимающей клетки высвобождается нейромедиатор (3-й этап). Поступая к окончаниям сенсорного нейрона, нейромедиатор вызывает постсинаптический *генераторный потенциал* (4-й этап). Последние два этапа (электротоническое распространение генераторного потенциала — 5-й этап и генерирование импульсного разряда в первичном афферентном нейроне — 6-й этап) в принципе протекают так же, как в первичночувствующих рецепторах.

В некоторых вторичночувствующих рецепторах (фоторецепторах, вестибулярных и слуховых рецепторах — см. 12.2) рецепторный потенциал может представлять собой не только деполяризацию, но и гиперполяризацию.

Сенсорная трансдукция бывает прямой или опосредованной. *Прямая сенсорная трансдукция* (именно о таком механизме трансдукции только что говорилось выше) означает, что энергия стимула воздействует непосредственно на воротный механизм ионных каналов. Каналы открываются, через них в клетку входит рецепторный ток, и в результате возникает деполяризующий рецепторный потенциал. Если при воздействии стимула (например, механического смещения стереоцилий слуховой волосковой клетки в определенном направлении) ионные каналы не открываются, а закрываются, клеточная мембрана гиперполяризуется, что приводит к ослаблению импульсного разряда первичного сенсорного нейрона. Прямая трансдукция характерна для механорецепторов (рецепторов растяжения, волосковых клеток слухового органа и вестибулярного аппарата), для некоторых хеморецепторов.

Опосредованная сенсорная трансдукция (в фоторецепторах, в обонятельных рецепторах) происходит с участием внутриклеточного вторичного посредника. Этот процесс подробно изучен на фоторецепторах сетчатки. Их ионные каналы находятся в открытом состоянии в условиях темноты, пропуская входящий натриевый ток (так называемый «темновой ток»). При поглощении зрительным пигментом родопсином кванта световой энергии запускается *каскад ферментативных реакций*; он завершается гидролизом молекул цГМФ, ассоциированных с ионными каналами. Освободившись от молекул цГМФ, ионные каналы переходят из открытого «темнового» состояния в закрытое «световое» состояние, прекращая вход ионов Na^+. Возникает гиперполяризующий рецепторный потенциал. При опосредованной трансдукции время развития рецепторного потенциала существенно (примерно в 100 раз) больше, чем в случае прямой трансдукции.

Как мы видим, тот или другой механизм сенсорной трансдукции не связан с определенным морфофункциональным типом рецепторов — первично- или вторичночувствующими.

12.1.3.3. Функциональные свойства рецепторного отдела

Базовые характеристики сенсорного ответа изначально зависят от молекулярной организации рецепторов. Благодаря *специфичности* — способности избирательно реагировать на адекватные стимулы (см. выше) и *высокой чувствительности* (чрезвычайно низким порогом возбуждения) рецепторов эффективно и надежно осуществляется

первичное различение раздражителей определенной модальности и силы, иначе говоря, *кодирование качества* и *интенсивности* стимулов.

Для развития рецепторного (генераторного) потенциала внешний стимул служит триггером, но не источником энергии. Энергия генераторного потенциала многократно превышает энергию внешнего воздействия, породившего этот потенциал. Сенсорные рецепторы обладают разнообразными механизмами *усиления сигнала*. В волосковых клетках слухового и вестибулярного аппарата действует микромеханическая система усиления, которая обеспечивает параллельную работу множества ионных каналов, выполняющих *прямое преобразование* механического смещения стереоцилий в электрический потенциал (см. 12.2.2). В процессе *опосредованного сенсорного преобразования* в фоторецепторах усиление сигнала достигается за счет многократного (в 10—1000 раз) увеличения числа активных молекул в каждой последующей химической реакции ферментативного каскада. Лишь на одной ступени каскада усиление составляет $1{,}7 \cdot 10^5$: фотон обладает энергией $3 \cdot 10^{-19}$ Дж, а возникающий под его воздействием рецепторный ток — энергией $5 \cdot 10^{-14}$ Дж.

Рецепторные (генераторные) потенциалы по своим основным свойствам аналогичны синаптическим потенциалам в ЦНС (см. главу 6): они *градуальные* (их амплитуда отражает изменения интенсивности стимула), *местные* (распространяются по мембране не активно, а электротонически), подвержены *пространственной и временной суммации*.

Сенсорные рецепторы производят переход от градуальных рецепторных (генераторных) потенциалов к нервным импульсам, подчиняющимся закону «все или ничего». Это можно рассматривать как *преобразование аналоговых сигналов в цифровые* (так же как в большинстве синапсов).

Существует *положительная корреляция между амплитудой генераторного потенциала и частотой потенциалов действия*. Для многих рецепторов интенсивность стимула кодируется средней частотой импульсации, аналогично частотной модуляции в технических системах связи.

Сенсорные нейроны некоторых органов чувств генерируют нервные импульсы и в отсутствие стимулов, т. е. обладают *спонтанной (фоновой) активностью* (например, вторичночувствующие сенсорные рецепторы вестибулярного аппарата — см. 12.2.3). Какова роль этой активности? Во-первых, благодаря ее наличию возрастает *чувствительность* рецептора и обеспечивается немедленный ответ на стимулы, которые иначе были бы слишком слабыми, чтобы вызвать реакцию. Во-вторых, снижение или повышение частоты фонового разряда сенсорная система может определять *направление* действия

стимула. Пример: спонтанная активность рецепторов инфракрасного света в ямках на голове гремучей змеи. При появлении жертвы или врага эти терморецепторы действуют как локатор, реагируя изменениями частоты разряда на слабое (±0,1 °С) повышение или понижение температуры среды.

Информация об интенсивности стимула, действующего на рецепторы, кодируется не только *частотой импульсов*, возникающих в первичном сенсорном нейроне (частотное кодирование), но и *числом возбужденных сенсорных нейронов*. У первичных сенсорных нейронов одной и той же модальности разный порог возбуждения, поэтому при действии слабых стимулов активируются только наиболее чувствительные. Чем большее число первичных сенсорных нейронов возбуждается одновременно, тем интенсивнее их совместное действие на общий нейрон второго порядка; в конечном счете это отражается на субъективной оценке организмом интенсивности действующего раздражителя. В определенной точке наступает насыщение, и дальнейшее усиление стимула уже не приводит к повышению частоты импульсов уже задействованных рецепторов, однако начинают реагировать менее чувствительные сенсорные клетки. В результате расширяется диапазон эффективности восприятия.

Адаптация сенсорных сигналов (*снижение ответа при длительных стимулах постоянной интенсивности*) начинается на уровне рецепторов. При регистрации генераторного потенциала рецептора растяжения нетрудно заметить, что амплитуда потенциала быстро нарастает в начальный период растяжения (*динамический*, или *фазический, период стимуляции*), но затем, если степень растяжения (*статический*, или *тонический, период*) постоянна, амплитуда потенциала постепенно падает до более низкого уровня. В соответствии с этим изменяется и частота импульсного разряда. Следовательно, *частота импульсного разряда кодирует не только силу, но и длительность стимула*. Кроме того, рецепторы отражают *скорость изменения интенсивности стимула*, поскольку сильнее реагируют на быстрые изменения. Адаптация осуществляется не только на периферическом уровне, но и в сенсорных проводящих путях, а также в высших нервных центрах.

Клеточные механизмы адаптации рецепторов разнообразны. Например, рецепторные молекулы могут инактивироваться путем дефосфорилирования. В другом варианте локальные токи от деполяризованных участков мембраны открывают потенциал-зависимые кальциевые каналы и ионы Ca^{2+} входят в нервное окончание, открывая Ca^{2+}-зависимые калиевые каналы. При этом ионы K^+ выходят из клетки по градиенту концентрации, мембрана гиперполяризуется и становится менее возбудимой. В результате частота импульсов снижается — происходит адаптация.

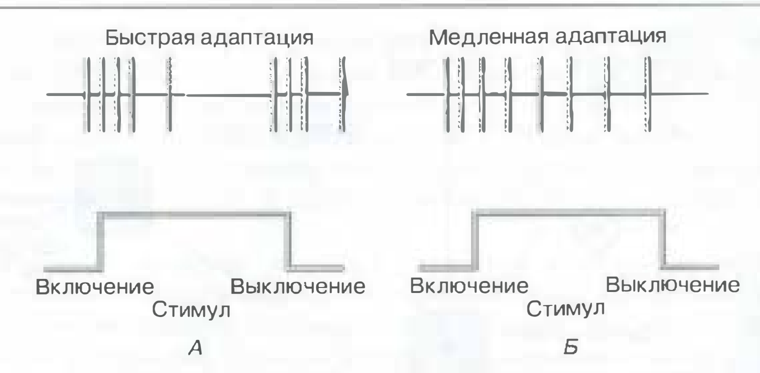


Рис. 12.5. Адаптация импульсного разряда в сенсорном нервном волокне. *А — быстрая адаптация; Б — медленная адаптация*

Различают две формы адаптации — быструю и медленную (рис. 12.5). В первом случае в ответ на включение стимула в сенсорном волокне сначала регистрируется разряд импульсов с высокой частотой, которая быстро снижается еще до выключения стимула. Выключение стимула тоже сопровождается залпом активности. Во втором случае разряд, возникший в ответ на включение стимула, постепенно ослабевает, но не падает до нуля. Активность остается на некотором уровне плато вплоть до выключения стимула, после чего возвращается к исходному уровню. Как при быстрой, так и при медленной адаптации характеристикой интенсивности стимула является начальная частота импульсов.

12.1.4. Проводниковый отдел анализаторов

При рассмотрении анализаторов проводниковому отделу отводится, по существу, роль «промежуточного звена» («интерфейса») между периферическим (рецепторным) и центральным (корковым) отделами. Отдел состоит из разнообразных восходящих путей, начальным звеном большинства которых можно считать центральные отростки первичных афферентных нейронов, а завершающим — первичные проекционные зоны коры мозга. Схема общей организации проводникового отдела представлена на рисунке 12.6.

Сенсорные проводящие пути

Сенсорный проводящий путь — это последовательность нейронов (первичных, вторичных и более высокого порядка) преимущественно одной и той же сенсорной модальности, соединенных синапсами и поочередно возбуждаемых сигналами от нейронов предшеству-

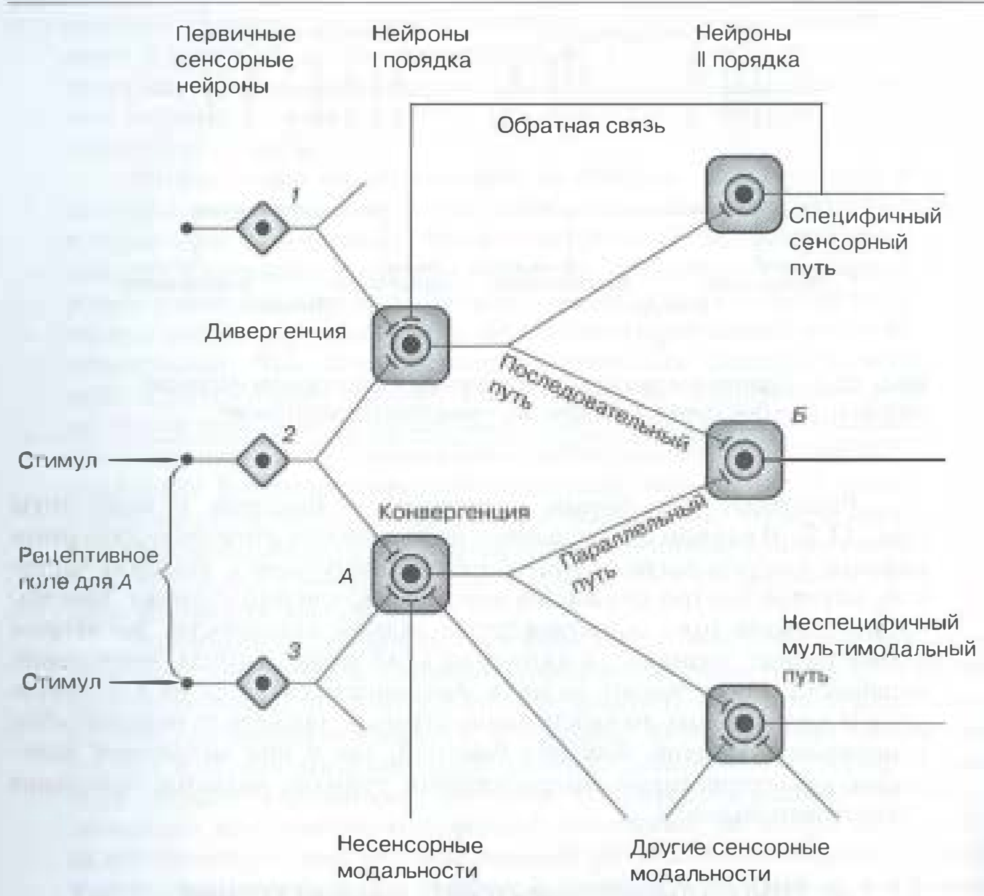


Рис. 12.6. Общая схема организации проводникового отдела сенсорных систем

ющего уровня. Таким образом, каждый проводящий путь идет через последовательный ряд центров — *иерархических уровней переключения* («релейных станций»), где информация перерабатывается и интегрируется.

Нейроны первого порядка — первичные афферентные нейроны, тела которых обычно расположены в ганглии заднего (дорсального) спинномозгового корешка или черепного нерва. Периферические окончания их аксонов представляют собой сенсорные рецепторы либо получают вход от добавочной воспринимающей клетки (см. 12.1.3.1). После того как в рецепторном отделе градуальные генераторные потенциалы преобразуются в импульсные разряды, эти сигналы идут по

центральным отросткам первичных сенсорных нейронов в спинной мозг. Функции первичных нейронов состоят в том, чтобы преобразовать энергию стимула, затем направить информацию, перекодированную в импульсные разряды, в ЦНС. С формальной точки зрения эти нейроны можно считать частью рецепторного (периферического) отдела анализатора, с которой начинается проводящий сенсорный путь.

Нейроны второго порядка находятся в спинном мозге или в стволе мозга. На каждый из них переключаются сигналы от первичных нейронов (обычно от нескольких, см. далее — принцип дивергенции и конвергенции). Аксоны вторичных нейронов следуют к таламусу, переходя, как правило, на другую сторону мозга. Следовательно, часть сенсорной информации от одной половины тела поступает к противоположной (контралатеральной) части таламуса.

Нейроны третьего порядка расположены в каком-либо сенсорном ядре таламуса. Информация, получаемая ими от вторичных нейронов, перерабатывается по такому же принципу, как в последних, и направляется в кору больших полушарий.

Нейроны высшего порядка (четвертого и так далее) в подкорковых сенсорных центрах мозга производят дальнейшую переработку информации.

Специфичные и неспецифичные пути

Как говорилось выше, сенсорные проводящие пути состоят из нейронов преимущественно одной и той же модальности. Такие сенсорные тракты называются *специфичными* (*унимодальными*) сенсорными путями. Они обеспечивают оценку главным образом *природы стимула*, воздействовавшего на рецептор. На более высоких иерархических уровнях сенсорные пути вследствие дивергенции их волокон и конвергенции с другими входами (см. далее) становятся *мультимодальными*, т. е. *неспецифичными* (см. рис. 12.6).

Неспецифичные пути играют роль в межсенсорной интеграции и поддержании общего уровня возбудимости мозговых структур (общей активации — arousal). Важная неспецифичная система находится в ретикулярной формации ствола мозга и ретикулярных ядрах таламуса. Считается, что специфичные пути передают конкретные сведения (*данные*) о внешних воздействиях или внутренних изменениях в организме, тогда как неспецифичные мультимодальные пути участвуют в межсенсорной интеграции сигналов (т. е. обеспечивают формирование *смысла*, *биологического значения данных*).

Неспецифичные пути (например, таламокортикальные), которые связаны с ассоциативными областями коры мозга, называются *ассоциативными*.

Многоканальность и многоуровневость сенсорных систем

Цепи межнейронных связей поддерживают в каждом проводящем пути определенную *временну́ю последовательность* передачи сенсорных сигналов на следующий уровень. Вместе с тем благодаря *дивергенции и конвергенции связей* (см. далее) сигналы о каждом субмодальном компоненте комплексного стимулирующего воздействия (например, о форме, цвете, направленности движения зрительного объекта) одновременно передаются и сочетаются по нескольким *параллельным каналам* (специфичным и неспецифичным), которые не дублируют друг друга. Таким образом, всем сенсорным системам присущ *принцип многоканальности.*

В ходе эволюции организмов увеличивается число специализированных каналов в составе одной и той же сенсорной системы. При этом в пределах каждого канала возрастает число переключений, т. е. иерархических уровней переработки импульсных сигналов — *принцип многоуровневости.* Благодаря упорядоченному устройству аппаратов переключения обеспечиваются широкое взаимодействие всех элементов каждого уровня и точная связь между однозначными элементами всех уровней.

Параллельная переработка сенсорной информации особенно явно выражена в высших структурах мозга. Некоторые области коры мозга специализируются на переработке определенных элементов информации. Например, зрительные сигналы о положении объектов в пространстве и о таких деталях, как цвет и форма, обрабатываются различными областями коры. В сенсорных регионах коры также происходит объединение информации, относящейся к различным субмодальностям, что необходимо для формирования целостного образа при восприятии комплексного воздействия.

Наряду с проводящими путями в виде последовательностей нейронов в ЦНС высокоорганизованных позвоночных есть *прямые каналы срочной передачи информации* в высшие центры мозга, без переключений на промежуточных уровнях. Благодаря таким каналам мозговые центры настраиваются на прием последующей информации. Это один из факторов повышения *надежности* сенсорных систем.

12.1.5. Принципы переработки сенсорной информации

Прежде чем перейти к рассмотрению центрального отдела анализаторов, целесообразно остановиться на общих принципах переработки информации в спинном и головном мозге.

Понятие *«сенсорный путь»* (см. выше) сосредоточено на «вертикальных» иерархических отношениях между нервными элементами,

«Горизонтальная» структура представляет собой систему межнейронных связей в пределах одного уровня или близких уровней («межслойные» связи). Сенсорную систему в целом можно рассматривать как *совокупность нейронных сетей*, без разбивки на уровни. Сетевая система состоит из подсистем, которые входят в состав проводящего пути или связаны с ним. Важное их свойство — способность даже в случае повреждения системы продолжать выполнение ее функций (хотя, возможно, и с нарушениями). Организация сетей, независимо от сенсорной модальности, соответствует некоторым общим закономерностям. Прежде всего следует напомнить, что, несмотря на различия типов сенсорных нейронов и их связей, основу деятельности каждого сенсорного центра (так же как любых нервных центров) составляет взаимодействие трех элементов — *входных волокон*, *интернейронов* и *выходных нейронов*.

Дивергенция и конвергенция

Аксоны первичных сенсорных нейронов ветвятся, так что сигналы от каждого из них расходятся к нескольким сенсорным нейронам второго порядка (см. рис. 12.6). Явление называется *дивергенцией*. Вместе с тем к каждому вторичному нейрону (и нейронам последующих уровней) сходятся аксоны нервных клеток предшествующего уровня, т. е. происходит *конвергенция*. Это характерно для связей как в пределах одного центра, так и между разными центрами: аксоны клеток одного центра могут дивергировать к нескольким центрам, а аксоны из разных центров — конвергировать на одном центре. Частичное взаимное перекрытие влияний нейронов способствует высокой *надежности* нервной системы, их устойчивости в случае патологической потери отдельных нейронов.

Рецептивные поля

Любой нейрон сенсорного пути имеет свое *рецептивное поле* — *совокупность всех рецепторов, посылающих сигналы к данному нейрону*.

Каждый *первичный сенсорный нейрон* собирает сигналы от нескольких рецепторных клеток, образующих *первичное рецептивное поле* (см. рис. 12.6). Его размеры зависят от степени ветвления афферентного аксона. Таким образом, понятие рецептивного поля связано с принципом конвергенции и дивергенции сигналов. *Рецептивное поле центрального сенсорного нейрона* обширнее, чем первичное рецептивное поле, поскольку соответствует сумме рецептивных полей всех сенсорных рецепторов, связанных с этим нейроном. Благодаря высокой упорядоченности нейронных переключений на последовательных иерархических уровнях (см. выше) информация от каждого рецептивного поля поступает в конечном счете к «принадлежа-

щим» именно ему кортикальным колонкам проекционной зоны коры мозга.

Площадь рецептивных полей меньше в тех областях организма, для которых биологически важно получать стимулы, «сосредоточенные» в пространстве. И наоборот, рецептивное поле может быть обширным, если точная локализация стимула не имеет особого значения для существования организма. Например, человек различает две отдельные точки прикосновения иглами к коже пальца руки даже при очень близком расстоянии между ними (1—2 мм), тогда как рецепторы кожи спины способны дифференцировать лишь далеко расставленные стимулы (до 30—70 мм). Это обусловлено разным числом тактильных рецепторов.

Рецептивное поле — динамическое понятие. Его границы изменчивы, потому что в зависимости от интенсивности и продолжительности стимуляции нейрон может получать сигналы от разного числа рецепторов.

По мере перехода к более высоким уровням сенсорных путей конфигурация рецептивных полей отражает усложнение переработки информации, различения сигналов, распознавания признаков. Нейрон может получать как возбуждающие, так и тормозные входы. Нередко стимулы в центре рецептивного поля возбуждают проекционный нейрон, тогда как стимулы, попадающие в периферическую зону, вызывают его торможение. Возможна и такая организация рецептивного поля, когда легче пропускаются сигналы не от центра, а от периферии. Таким образом, центр и периферия рецептивного поля оказываются в реципрокных отношениях. Подобные рецептивные поля называются *сложными*. Они обеспечивают выделение наиболее значимых сигналов (иначе говоря, аспектов сенсорной информации) на контрастном с ними фоне. Усиление контраста — одна из важных задач, что наиболее выразительно проявляется в случае зрения (см. 12.2.1) и тактильной чувствительности (см. 12.2.6). В зрительной зоне коры мозга нейроны со сложными рецептивными полями гораздо сильнее активируются *движущимися стимулами* или быстрой их сменой, чем неподвижными стимулами, а также реагируют в зависимости от *направленности движения* стимула.

Тормозные связи

Синаптическое торможение препятствует неограниченному распространению возбуждения в нейронных сетях.

Когда тормозная зона рецептивного поля способствует усилению контраста при восприятии сигналов, речь идет о так называемом *латеральном* (*боковом*) *торможении*. Его механизм основан на том, что переключательный (релейный) нейрон, передавая возбуждающий сигнал на следующий иерархический уровень, одновременно возбуж-

дает через посредство аксонных коллатералей тормозные интернейроны на своем уровне. Эти интернейроны, в свою очередь, подавляют активность соседних релейных нейронов. Чем сильнее возбуждение релейного нейрона, тем значительнее торможение активности окружающих его релейных нейронов.

Практически в любом сенсорном пути возбуждение проекционных нейронов сопровождается сигналами, тормозящими активность соседних нейронов. Так, в системе задних столбов латеральные тормозные сигналы возникают на каждом уровне синаптического переключения — в ядрах продолговатого мозга, вентробазальных ядрах таламуса, в коре мозга. Благодаря блокаде бокового распространения возбуждающего сигнала формируются пути, которые проводят возбуждение, не вызывая диффузной активации большей части своего окружения. Примерами латерального торможения служат реципрокные межнейронные взаимодействия в сетчатке (см. 12.2.1) и в обонятельной луковице (см. 12.2.4).

Центральные сенсорные нейроны посылают коллатерали к тормозным интернейронам, подавляющим активность сенсорных нейронов на иерархически более низком уровне того же пути; явление называется *нисходящим торможением*. Благодаря такой *отрицательной обратной связи* регулируется усиление при передаче сенсорной информации. Нисходящее торможение афферентных сигналов осуществляют не только сенсорные, но и несенсорные высшие мозговые центры, поскольку в составе каждой сенсорной системы наряду с восходящими (афферентными) путями есть и нисходящие (эфферентные) пути, которые создают обратные связи от одного уровня к другому.

Обратные связи

Для всех сенсорных систем принцип обратных связей имеет более общее регуляторное значение. Высшие сенсорные уровни могут направлять нисходящие влияния через посредство не только тормозных, но и возбуждающих интернейронов. Результат — *нисходящее усиление*, когда в предшествующем переключательном ядре посредством механизма *положительной обратной связи* снижается порог синаптической передачи и облегчается поступление относительно слабых сигналов на следующий иерархический уровень.

Фильтрация сенсорных сигналов

Целенаправленное взаимодействие прямых и обратных функциональных связей — часть *регуляционных механизмов фильтрации*, благодаря которым с предшествующего сенсорного уровня на следующий доходят далеко не все афферентные сигналы. Эти процессы освобождают сенсорные центры от избыточной информации и подавляют

«шум» (нейронную активность, не содержащую биологически значимых сообщений), способствуя различению и усилению сигналов, на которых организм должен сосредоточиться.

Фильтрационные процессы начинаются уже в периферическом отделе, в результате адаптации (см. 12.1.3.3). Затем фильтрация продолжается в ходе переработки сенсорной информации разнообразной модальности нейронами различных структур ЦНС (спинного мозга, ствола мозга, таламуса, коры больших полушарий). Механизмы фильтрации разнообразны: адаптация, пресинаптическое и постсинаптическое торможение, восходящие и нисходящие влияния, нейронные осцилляции и т. д.

Примеры биологически важного блокирования сенсорной информации — ослабление болевых ощущений и сон. Нарушения сенсорной фильтрации могут приводить к серьезным неврологическим, психологическим и психическим расстройствам.

В психологии под сенсорной фильтрацией обычно имеется в виду первичная, неосознанная обработка сенсорных сигналов, а если речь идет о сознательном восприятии, то применяется термин *фокальное внимание* или *селективное внимание*. В нейрофизиологии понятие сенсорной фильтрации является более широким и подразумевает как неосознанную переработку сенсорных сигналов, так и их осознанное восприятие, поскольку изучаются конкретные нейронные сети. Например, трудно провести границу между сознательными и бессознательными процессами, когда обсуждается эфферентная регуляция сенсорных рецепторов (в частности, мышечных веретен или волосковых клеток внутреннего уха).

12.1.6. Центральный (корковый) отдел анализаторов

В более примитивно организованном мозге к высшему сенсорному отделу относятся подкорковые и экстраталамические образования. У немлекопитающих позвоночных одной из главных интегративных сенсомоторных систем является ретикулярная формация ствола мозга, а важнейшим компонентом зрительной системы — крыша среднего мозга (тектум). Этим структурам принадлежат важные функции и в развитом головном мозге млекопитающих, хотя в переработке сенсорной информации резко возрастает роль коры больших полушарий и таламуса.

У высокоорганизованных млекопитающих и человека центральный отдел каждого анализатора соответствует сенсорной зоне коры мозга, куда поступают сигналы из специфических ядер таламуса (кроме обонятельных сигналов). О понятии *«сенсорная зона»* уже говорилось в главе 2 (см. 2.3.8.1). Распределение сенсорных зон конкретных

модальностей было представлено в главе 2 и будет рассматриваться во второй части данной главы (см. 12.2.1—12.2.7). Сенсорные зоны состоят из первичных и вторичных проекционных областей, окруженных ассоциативными областями той же сенсорной системы.

В *первичной проекционной области* вызванные ответы при раздражении периферических сенсорных рецепторов возникают при наиболее низком пороге стимула, с самым коротким латентным периодом и имеют самую высокую амплитуду. Во *вторичной проекционной области* вызванные ответы появляются позднее и с меньшей амплитудой.

Первичные области организованы по принципу последовательной переработки сигналов. Здесь не только представлены сенсорные карты, но и осуществляется различение признаков (например, определенные нейроны соматосенсорной области предпочтительно реагируют на движение предмета по рецептивному полю в одном направлении, но не в противоположном). Первичные проекционные области (такие как соматосенсорная, зрительная, слуховая) имеют *колончатую организацию*, а именно в каждом участке все нейроны, расположенные вертикально друг под другом (вдоль оси, перпендикулярной к поверхности коры), имеют сходные свойства и практически идентичные *рецептивные поля* (группы рецепторов, посылающих сигналы к данному нейрону — см. далее). Смежные колонки могут перерабатывать информацию разной сенсорной модальности. Так, нейроны одной колонки первичной соматосенсорной области могут принимать сигналы от быстро адаптирующихся кожных механорецепторов, а нейроны соседней колонки — от медленно адаптирующихся механорецепторов.

Нейроны проекционных областей коры производят окончательный анализ поступивших сигналов и синтез информации. *Анализ* заключается в *различении* модальности (качества) стимулов, преобразованных рецепторами, и определении интенсивности стимула, продолжительности его действия и местоположении его источника. В результате *синтеза* (интегрирования сигналов, смешения модальностей) происходит *распознавание образов*, уже известных организму, а также *формирование новых образов* предметов и явлений, которые встречены впервые. При этом вновь поступающая информация сопоставляется и интегрируется со следами памяти (см. 14.2) об аналогичных предметах и явлениях.

В синтезе также принимают участие *ассоциативные области коры*. В ассоциативных областях завершается взаимодействие анализаторов, начатое на предшествующих уровнях — спинальном, ретикулярном, таламокортикальном. Нейроны этих отделов реагируют на стимулы различной модальности, например зрительные, тактильные, слуховые.

В коре мозга становится особенно очевидной параллельная обработка сенсорных сигналов. Определенные участки коры специализируются на обработке конкретных информационных элементов: например, сигналы о положении объектов в поле зрения, об их форме и цвете, обрабатываются различными участками коры. Метод фокального магнитного резонанса позволяет прослеживать изменения активности отдельных участков в связи с сенсорным восприятием. Например, во время просмотра фотографий повышается активность участка, ответственного за распознавание лиц.

Ассоциативные области коры завершают взаимодействие (интеграцию) сигналов различных сенсорных систем, начинающееся на предшествующих уровнях — спинальном, ретикулярном, таламокортикальном. Благодаря множественным связям с нижележащими уровнями анализаторов и неспецифических систем многие нейроны ассоциативных областей (так же как моторной зоны коры) способны реагировать на сложные сочетания сигналов, ассоциированных с различными качественными и количественными признаками стимулов.

При изучении *функциональной топографии коры мозга* выделены три основные *неспецифичные, или ассоциативные, зоны*, осуществляющие интегративные процессы. Для сенсорных функций (а также речи) особенно важной считается *теменно-височно-затылочная область* (две другие ассоциативные зоны — префронтальная, а также лимбическая — ассоциируются в первую очередь с контролированием высших двигательных функций, а также памяти и эмоционального поведения соответственно).

Итак, окончательное формирование сенсорных функций — это результат взаимосвязанной деятельности *специфичных*, *неспецифичных* и *ассоциативных* образований мозга, которые в конечном счете определяют поведенческий статус всего организма.

12.1.7. Сенсорное кодирование

Подведем итог изложенным выше сведениям об информационной роли сенсорных систем.

Междисциплинарный термин *кодирование* означает преобразование данных в форму, удобную для передачи, хранения или переработки в конкретной системе. В отличие от технических систем, в живом организме невозможно декодирование, т. е. никогда не восстанавливается исходная форма стимула.

Биологический код может иметь цифровую либо аналоговую форму. Импульсные разряды можно рассматривать как цифровые сигналы, местные градуальные потенциалы (сигналы электрической природы) и нейромедиаторы (сигналы химической природы) — как аналоговые сигналы.

Первичное кодирование параметров стимула осуществляет периферический рецепторный аппарат, преобразующий энергию внешних физических и химических стимулов в универсальные цифровые сигналы нервной системы — импульсные разряды (см. 12.1.3). В вычислительной технике используется двоичный код: комбинации образуются путем разнообразных сочетаний двух символов, 0 и 1. В нервной системе цифровые коды не являются двоичными. При одной и той же амплитуде импульсов (потенциалов действия) и продолжительности импульсного разряда возможно большое число частотных комбинаций — паттернов разряда (см. далее).

В проводниковом и центральном отделах дальнейшая переработка информации происходит в участках синаптического переключения сигналов от одного нейрона к другому (см. 6.3), тогда как нервным волокнам принадлежит функция проводов, надежно передающих сигналы (см. главу 4). В межнейронной синаптической передаче участвуют химические нейромедиаторные коды (см. главу 7). Кодирование информации для ее хранения в ЦНС (механизмы памяти — см. 8.2.2 и 14.2) обеспечивается биохимическими и структурным и изменениями в нейронах. По мере последовательных переходов от одного уровня иерархической системы к другому, а также по горизонтальным сетевым связям в пределах одного уровня сигналы многократно перекодируются из цифровой формы в аналоговую и снова в цифровую.

Обратим внимание: в первичном кодировании основная роль принадлежит *свойствам нервных элементов* периферического сенсорного аппарата (см. 12.1.3), тогда как последующее кодирование сенсорных сигналов в ЦНС определяется прежде всего *организацией связей между нервными элементами* (см. главу 6).

Мозг получает кодированные сведения о таких важных для организма характеристиках воздействий, как природа энергии стимула (*качественный параметр*, определяющий вид чувствительности), интенсивность стимула (*количественный параметр*), продолжительность (*временной параметр*), местоположение и особенности перемещений стимула (*пространственный параметр*).

Основные принципы сенсорного кодирования — варьирование *паттернов* импульсного разряда нейронов и упрядоченная *пространственная* (*топическая*) *организация* анализаторов в виде *меченых линий передачи* и *топических карт*. Для одних сенсорных систем предпочтителен принцип кодирования информации паттернами (см. ниже) разрядов, другие системы функционируют по принципу топической организации. Например, вкусовые ощущения кодируются паттернами, тогда как многие качества зрительных и слуховых образов распознаются за счет меченых линий и топических карт.

Паттерны[1] электрической активности нервных волокон. В нейробиологическом контексте понятие «паттерн» соответствует распределению электрических импульсов, частотной структуре их разрядов. Следует лишний раз напомнить, что собственно *сигналом* является не индивидуальный потенциал действия, а их *последовательность*. Паттерны импульсных разрядов формируются в ходе преобразования местных потенциалов (см. 4.3), связанного с интеграцией синаптических процессов (см. 6.3).

Частотное кодирование интенсивности стимула ассоциируется с изменениями общего количества импульсов, генерируемых рецепторами в единицу времени. Частота генерируемых импульсов и соответственно — интенсивность ощущения возрастают пропорционально логарифму силы раздражителя (см. 12.1.1 — закон Вебера—Фехнера). Считается, что мозг оценивает интенсивность сенсорного стимула по числу активных нервных элементов, умноженному на среднюю частоту импульсов.

Параметры стимулов могут кодироваться длительностью разрядов, межимпульсными промежутками, разнообразным группированием импульсов в пачки в пределах разряда, промежутками между пачками и т. д. Вариации паттернов бесконечны, так что возможности этого способа кодирования сенсорных параметров чрезвычайно широки. На паттерны разрядов влияет адаптация на разных уровнях сенсорных анализаторов (см. 12.1.3.3).

От паттернов активности, поступающей к переключательным нейронам от рецепторов, зависит образование динамических нейронных ансамблей, деятельность которых определяет оттенки качеств ощущений.

Сенсорное кодирование по принципу топической организации связано со способностью организма к различению пространственных параметров — местоположения стимулов и направленности их перемещений.

Меченые линии передачи — это иерархические последовательности нейронов, ассоциированных с конкретной сенсорной модальностью — зрением, слухом и т. д.

Примером может служить зрительный путь, состоящий из нейронов сетчатки, латерального коленчатого тела таламуса и зрительных областей коры мозга. Физиологический стимул для активации этого пути — свет, попадающий на сетчатку. Рецепторные нейроны сетчатки преобразуют энергию световых стимулов в сигналы, передаваемые да-

[1] Слово «паттерн» (pattern), заимствованное из английского языка, переводится как «образец, шаблон, узор, распределение символов, закодированное сообщение». Термин применяется в различных областях знания (вычислительных и математических науках, биологии, медицине, психологии).

лее по зрительному нерву, зрительному тракту, зрительной лучистости. Однако ощущение вспышки света возникает не только при активации зрительных рецепторов адекватными световыми стимулами, но и при сильном прямом раздражении нейронов зрительного пути (например, в результате удара по глазу). Следовательно, нейроны зрительной системы образуют *меченую линию*, активация которой обеспечивает зрительное ощущение, даже если стимул непосредственно вызвал возбуждение проводящего пути, минуя сенсорные рецепторы.

Другой пример — фантомные явления. После ампутации люди часто жалуются на ощущения (фантомы), относимые к тому или иному месту отсутствующей конечности, например пальцу. Источником подобных ощущений обычно служит перерезанный сенсорный нерв, получающий раздражение при формировании тканевого рубца либо беспорядочном разрастании отростков от перерезанного конца нерва (см. главу 11). Вместе с тем до сих пор не удается путем искусственного раздражения воспроизвести характеристики естественного разряда импульсов в нервном стволе, состоящем из многих волокон, т. е. вызвать сложные ощущения без участия органов чувств. Точно так же нельзя послать сообщение по пучку проводов, составляющих телефонный кабель, пропустив через него электрический ток в каком-то случайном участке.

Топические карты. Топическая организация ассоциирована с многоканальностью передачи сигналов к верхним уровням сенсорных систем (см. 12.1.4). Как говорилось выше (см. 12.1.5), каждый канал собирает сенсорные сигналы с более или менее обширного *рецептивного поля*. Кроме того, рецептивные поля смежных нейронов часто перекрываются. На всех иерархических уровнях сенсорных систем существуют *топические карты* — представительства определенных областей организма.

В зрительных зонах коры мозга заложены *ретинотопические карты* в виде упорядоченного пространственного распределения нейронов, активируемых в соответствии с отражением на сетчатке образов окружающего мира (см. 12.2.1). *Тонотопические карты* слуховой системы основаны на расположении вдоль кортиева органа улитки волосковых клеток, воспринимающих звуки разной частоты (см. 12.2.2). *Соматотопические карты*, характеризующие целый ряд сенсорных модальностей (тактильную чувствительность, проприоцепцию, терморецепцию, ноцицепцию и некоторые виды висцеральной чувствительности), содержатся в ядрах таламуса и в соматосенсорной коре.

Последующие разделы этой главы (12.2.1—12.2.7) посвящены отдельным сенсорным системам. Исключение составила проприоцепция: функции мышечных рецепторов растяжения и сухожильных органов рассматриваются в главе 13 в непосредственной связи с организа-

цией спинальных рефлексов (см. 13.3.4.2). Отметим, что концепция данного пособия не предусматривает структурно-функциональных описаний каждого сенсорного анализатора в патологических ситуациях; такого рода сведения читатель может найти в специализированных изданиях по анатомии, гистологии, физиологии и т. д.

12.2. Типы чувствительности. Анализаторы

12.2.1. Зрение

Зрительный анализатор позволяет превращать энергию видимого диапазона электромагнитных колебаний в зрительные образы. Зрение — одно из самых развитых чувств человека. Считается, что через зрительный анализатор организм получает до 90% информации об окружающем мире.

Периферический отдел зрительной системы. Орган зрения — *глаз*, состоит из глазного яблока и дополнительных образований: веки, слезный аппарат, глазные мышцы. Слезы, образующиеся в слезных железах, омывают передний отдел глазного яблока и через носослезный канал поступают в ротовую полость.

Глазное яблоко шарообразной формы находится в глазнице и может поворачиваться благодаря поперечнополосатым мышцам. Оно имеет три оболочки. Наружная оболочка (*фиброзная*, или *белочная*) в передней части глазного яблока переходит в прозрачную *роговицу*, а ее задний отдел называется *склерой*. Через среднюю оболочку — *сосудистую* — глазное яблоко снабжается кровью. Спереди в сосудистой



Рис. 12.7. Строение глаза

оболочке есть отверстие (*зрачок*), позволяющее лучам света проникать в глазное яблоко. Окрашенная часть сосудистой оболочки вокруг зрачка называется *радужкой*. Мышцы зрачка расширяют или сужают его диаметр (примерно от 2 до 8 мм) в соответствии с изменениями яркости света. Роговица и радужка разделены передней камерой глаза, которая заполнена жидкостью (рис. 12.7).

Позади радужки располагается прозрачный *хрусталик* — двояковыпуклая линза, фокусирующая лучи света на внутреннюю поверхность глазного яблока. Хрусталик снабжен специальными мышцами, меняющими его кривизну. Этот процесс называется *аккомодацией*. Пространство между радужкой и хрусталиком занимает задняя камера глаза.

Большую часть глазного яблока заполняет прозрачное *стекловидное тело*. Пройдя через хрусталик и стекловидное тело, лучи света попадают на внутреннюю оболочку глазного яблока — *сетчатку*. Это многослойное образование, причем три ее слоя, обращенные внутрь глазного яблока, содержат *зрительные рецепторы* (*фоторецепторы*) — *палочки* (~130 млн) и *колбочки* (~7 млн).

Рис. 12.8. Строение сетчатки

Фоторецепторы (палочки и колбочки) преобразуют световую энергию в электрические импульсы.

Палочки присутствуют во всех отделах сетчатки. Они чувствительны к слабому освещению, поэтому обеспечивают зрение в темноте. Несколько палочек передают информацию к одной *ганглиозной клетке*, в силу чего эта система чувствительна к абсолютному уровню освещения, но не способна отличать детали зрительного образа в цвете. Поэтому при плохой освещенности мы плохо видим детали предметов и не можем оценить их цветовую гамму (рис. 12.8).

Колбочки сосредоточены преимущественно в области *центральной ямки* (*желтого пятна*). Они отвечают за дневное зрение и нуждаются в хорошем освещении, обе-

спечивая остроту зрения и восприятие цвета. Каждая колбочка соответствует одной ганглиозной клетке.

Цветовое зрение возможно благодаря тому, что в различных колбочках содержатся пигменты (всего их три вида) с разной чувствительностью к фотонам различной длины волны. Выявлены колбочки трех цветовых типов: синего, зеленого и красного. Кривые спектральной чувствительности этих трех типов колбочек перекрываются, поэтому мы воспринимаем не только три основных цвета (синий, зеленый и красный), но и все промежуточные. Цвет кодируется соотношением между возбужденными колбочками разного типа. Например, чисто красному цвету соответствует возбуждение только колбочек красного типа.

Кванты света захватываются пигментами в наружной части колбочек и палочек и через посредство цГМФ в качестве вторичного мессенджера закрывают катионные каналы, позволяющие ионам Ca^{2+} и Na^{+} проникать в фоторецепторы в темноте. Это приводит к гиперполяризации рецептора, уровень которой зависит от количества квантов, поглощенных пигментом рецептора. Гиперполяризация снижает высвобождение глутамата — нейромедиатора в синаптических контактах рецепторных клеток с биполярными и горизонтальными клетками. Фоторецепторы, биполярные и ганглиозные клетки обеспечивают восприятие квантов и преобразование их энергии в электрические сигналы. Эти сигналы поступают через биполярные клетки к ганглиозным клеткам, аксоны которых составляют зрительный нерв, передающий зрительную информацию в мозг. Горизонтальные и амакриновые клетки участвуют в первичной переработке зрительной информации в сетчатке.

На одной ганглиозной клетке конвергируют несколько фоторецепторов — чем их меньше, тем выше острота зрения. В периферических отделах сетчатки, отвечающих за периферическое (боковое) зрение, конвергенция гораздо значительнее (до 600 палочек на 1 ганглиозную клетку). Это создает высокую чувствительность к слабому свету и быстрое реагирование даже на небольшие изменения освещенности, однако не дает возможности различать детали. В центральных отделах сетчатки — желтом пятне и особенно центральной ямке — конвергенция почти не выражена («один фоторецептор — одна ганглиозная клетка»), что позволяет различать мельчайшие детали объектов, обеспечивая высокую остроту зрения.

Контрастность может усиливаться благодаря *латеральному торможению* (рис. 12.9). Если рецептор *2* воспринимает область повышенной освещенности, а соседние рецепторы *1* и *3* — области с низкой освещенностью, то повышению контрастности и выделению сигнала будет способствовать торможение латерально расположенных

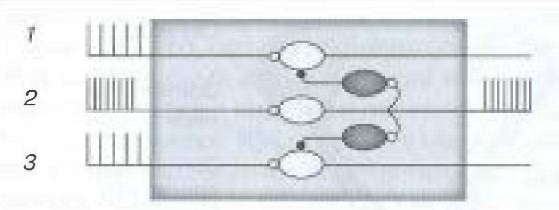


Рис. 12.9. Схема латерального торможения. Если рецептор *2* воспринимает область повышенного освещения, то проведение сигнала от соседних с ним рецепторов *1* и *3* тормозится. В сетчатке роль тормозных нейронов латерального торможения выполняют горизонтальные клетки (закрашены черным)

структур. В сетчатке роль тормозных нейронов в контуре латерального торможения выполняют горизонтальные клетки.

Биполярные клетки получают сигналы от фоторецепторов, горизонтальных и амакриновых клеток. Классификация биполярных клеток основывается либо на том, от каких рецепторов они получают синаптические входы (от колбочек, от палочек или от тех и других), либо на характеристиках реакции на свет. Биполярные клетки, гиперполяризуемые небольшим пучком света в центре своих рецептивных полей, называются *клетками окружения*, а биполярные клетки, деполяризуемые небольшим пучком света в центре рецептивного поля, — *клетками центра*.

В сетчатке обнаружено несколько видов амакриновых клеток, различающихся как связями, так и нейромедиаторами. Роль амакриновых клеток заключается в обеспечении комплексной реакции на световые импульсы и генерировании реакции ганглиозных клеток, в том числе фиксации и кодировании движущихся объектов.

Проводниковые и корковые отделы зрительной системы. Импульсы, идущие от ганглиозных клеток сетчатки по волокнам зрительных нервов, достигают различных отделов мозга. Через субталамические ядра сигналы переключаются на структуры затылочной коры головного мозга, на верхние бугры четверохолмия (управление вспомогательными системами взора), на гипоталамические ядра (регуляция циркадных ритмов). Основная проекция проходит через латеральные коленчатые тела субталамуса к первичной зрительной коре (поле 17 по Бродману) (см. 2.3.8.1). В области зрительного перекреста медиальные волокна зрительных нервов, в отличие от латеральных волокон, переходят на противоположную сторону (рис. 12.10). В латеральных коленчатых телах происходят анализ зрительной информации (цветоощущение, различение пространственных деталей) и отбор информации, поступающей в кору мозга. Верхние бугры четверохолмия

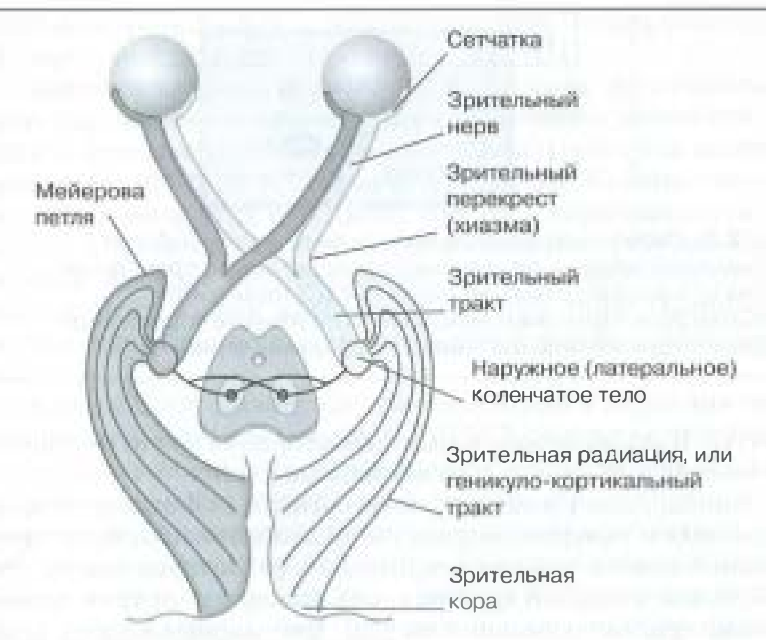


Рис. 12.10. Схема зрительных путей

состоят из семи слоев клеток. Наружные слои отвечают за распределение поля зрения, а более глубокие — за комплексную обработку зрительной, соматосенсорной и слуховой информации, причем зрительная карта формируется как входом из сетчатки, так и (частично) входом из зрительной коры.

В самых глубоких слоях бугров четверохолмия располагается еще одна карта — моторная. В нее передается информация контроля саккадических движений глаз, благодаря которым взор направляется на важные параметры зрительного поля. В этой значимой функции также участвуют область фронтальной коры — лобное глазное поле, а также черная субстанция.

Саккады — это мелкие движения глаз, постоянное «ощупывание» объекта глазами. Дело в том, что ганглиозные клетки сетчатки не реагируют на постоянный уровень освещенности рецептивного поля, а отвечают на его изменения. Поэтому мы быстро перестаем воспринимать неизменные, неподвижные объекты, а замечаем двигающиеся. При рассматривании неподвижного объекта относительно него должны двигаться глаза, совершая саккады. Слоистая структура четверохолмия организована следующим образом. В верхнем слое находятся нейроны, реагирующие на зрительные стимулы в определенных частях поля зрения. Нервные клетки следующего, второго слоя отвечают за

саккады и совмещение ямки сетчатки с определенной частью поля зрения. Нейроны третьего, самого глубокого слоя могут активироваться звуковыми и тактильными стимулами при непосредственном физическом контакте организма с видимым объектом внешней среды.

Верхние бугорки имеют эфферентные связи с некоторыми структурами ствола и спинным мозгом (тектоспинальный тракт). Поражение этих структур приводит к утрате саккад и игнорированию полей зрения.

В первичную зрительную кору приходят волокна из наружного коленчатого тела. О принципах анализа зрительной информации в коре больших полушарий см. выше (2.3.8.1).

Следует иметь в виду, что изображение предмета, формируемое на сетчатке оптической системой глаза, не только уменьшено, но и перевернуто. Однако в результате обработки сигналов в ЦНС предметы воспринимаются в их естественном положении в пространстве.

Зрительные импульсы от сетчатки поступают в супраоптическое ядро гипоталамуса. Оно играет важную роль в регуляции циркадных ритмов, воздействуя на обмен меланина в эпифизе.

12.2.2. Слух

Слух обеспечивает восприятие звуковых колебаний в довольно широком диапазоне частот. Частота звука выражается в колебаниях в секунду, или *герцах* (Гц). В реальных условиях звук — это смесь *чистых тонов*, каждый из которых образован синусоидальными волнами одной частоты, с определенной амплитудой и периодом. Ухо человека юношеского возраста чувствительно к чистым тонам в диапазоне примерно от 20 до 20 000 Гц, однако уже к 30—35 годам жизни верхняя граница частотного диапазона снижается до 15 000 Гц. Амплитуда звуковых волн соответствует *звуковому давлению*, единицей которого служит *децибел* (дБ). Звуковое давление интенсивностью выше 100 дБ может повредить периферический отдел слуховой системы, а выше 120 дБ — вызвать боль.

Помимо создания объективной целостной картины об окружающем мире слух необходим для речевого общения людей. Основные частоты речевых звуков находятся в пределах 300—3500 Гц, интенсивность речи составляет примерно 65 дБ.

В состав слухового анализатора входят периферический отдел (включающий в себя орган слуха — улитку), слуховой нерв и центры мозга, перерабатывающие слуховую информацию.

Периферический отдел состоит из наружного, среднего и внутреннего уха (рис. 12.11).

Наружное ухо человека состоит из *ушной раковины* и *наружного слухового прохода*. Воронкообразная форма наружного уха обеспе-



Рис. 12.11. Схема наружного, среднего и внутреннего уха

чивает улучшенное восприятие звуков, идущих с определенного направления, по сравнению со звуками, идущими с других направлений. *Ушная раковина* — хрящевое образование, покрытое кожей. *Наружный слуховой проход* (канал длиной 3—3,5 см) имеет резонансную частоту примерно 3500 Гц и ограничивает частоту звуков, достигающих *барабанную перепонку*, которая отделяет наружное ухо от среднего уха.

Среднее ухо (его объем примерно 1 см^3) обеспечивает адекватность звуковых стимулов, поступающих во внутреннее ухо.

Среднее ухо заполнено воздухом и содержит механический аппарат из трех последовательно соединенных самых маленьких косточек организма человека. *Молоточек* срастается своей «рукояткой» с барабанной перепонкой, а «головкой» подвижно присоединен к *наковальне*, которая другой своей частью тоже подвижно соединена со *стремечком*. В свою очередь, основание стремечка сращено с перепонкой *овального окна*, за которой находится *преддверие* — часть заполненной жидкостью *улитки внутреннего уха*. Волны звукового давления, распространяющиеся в воздушной среде среднего уха, передаются по цепочке косточек и толкают основание стремечка в овальное окно. В результате в камерах улитки возникают перемещения столба жидкости, которые воздействуют на нервный аппарат преобразования звука — *кортиев орган* (см. далее). В конечном счете движение жидкости

заставляет выгибаться в сторону среднего уха перепонку *круглого окна*, расположенного рядом с овальным окном.

Для эффективной передачи акустической энергии из воздушной среды среднего уха к жидкой среде (перилимфе внутреннего уха) относительно низкий акустический импеданс воздуха должен быть согласован с гораздо более высоким импедансом жидкости. Это осуществляется за счет механической конструкции среднего уха. Каким образом? Площадь основания стремечка, укрепленного в овальном окне улитки, значительно меньше площади барабанной перепонки; поскольку давление прямо пропорционально силе и обратно пропорционально площади, оно выше в овальном окне, чем на барабанной перепонке. Давление на мембране овального окна дополнительно увеличивается благодаря особому способу подвижного сочленения слуховых косточек, действующих наподобие рычагов, и в итоге оказывается примерно в 20 раз выше, чем на барабанной перепонке. При успешном согласовании импедансов воздуха и жидкости слышимость улучшается на 10—20 дБ; в зависимости от частоты звука это эквивалентно повышению ощущаемой громкости в 2—4 раза.

Среднее ухо выполняет также защитные функции. Натяжение барабанной перепонки и мембраны овального окна зависит от мышц, которые иннервируются соответственно тройничным и лицевым нервами. В результате рефлекторного сокращения этих мышц снижается чувствительность акустического аппарата, и, следовательно, он не может пострадать от слишком интенсивных звуков. Если такой звук поступает внезапно, рефлекторное сокращение мышц среднего уха запаздывает. Однако в этом случае давление по обе стороны барабанной перепонки уравнивается благодаря тому, что полость среднего уха соединена через *евстахиеву трубу* с носоглоткой. Кроме всего прочего, благодаря регуляции акустического аппарата выборочно подавляются низкочастотные шумы с выделением значимых слуховых сигналов, например речи.

Внутреннее ухо — полость внутри височной кости. Она вмещает в себя заполненную жидкостью систему трубочек и расширений, образующих преддверие, полукружные каналы и улитку, совокупность которых носит название *перепончатый лабиринт*. *Улитка* относится к органу слуха, а *преддверие* и *полукружные каналы* — к вестибулярной системе (см. рис. 12.11).

Улитка — это спирально закрученная трубка (у человека — в 2,5—2,75 завитка) с приподнятой верхушкой (рис. 12.12, *А*). На поперечном разрезе видно, что улитка продольно разделена двумя мембранами на три спиральные трубчатые полости, или лестницы (рис. 12.12, *Б*). Две внешние полости составляют часть костного лабиринта. *Лестница преддверия* (или *вестибулярная лестница*) начинается от *преддверия* и продолжается к верхушке улитки (см. рис. 12.11).

Там она соединена через отверстие — *геликотрему* с *барабанной* (*тимпанальной*) *лестницей*, которая спускается назад по улитке, заканчиваясь у *круглого окна*. Спиральные лестницы закручены вокруг центрального костного стержня — *веретена* (modiolus), где находится *спиральный ганглий*. Между вестибулярной и барабанной лестницами расположена третья полость — *средняя лестница* (или *улитковый ход*), перепончатая сплющенная спиральная трубка длиной около 35 мм.

Рецепторный аппарат органа слуха (кортиев орган) лежит на дне улиткового хода на *базилярной мембране*, отделяющей среднюю лестницу от барабанной. *Кортиев орган* (его рецепторную структуру первым описал в 1851 г. итальянский анатом А. Корти) состоит из нескольких рядов сенсорных *волосковых клеток*, желеобразной *текториальной* (покровной) *мембраны* и *поддерживающих* (опорных) *клеток* нескольких типов.

В кортиевом органе млекопитающих есть два типа волосковых клеток. *Внутренние волосковые клетки* (у человека их ~3500), имеющие грушевидную форму, расположены в один ряд ближе к центральной оси улитки. *Наружные волосковые клетки* цилиндрической формы более многочисленные (~15 000), составляют три ряда.

На апикальной поверхности каждой волосковой клетки плотными рядами выступают около сотни *стереоцилий* — микроворсинок, кончики которых погружены в текториальную мембрану (см. рис. 12.12, *Б*). Для стереоцилий (так же как для микроворсинок других органов, на-

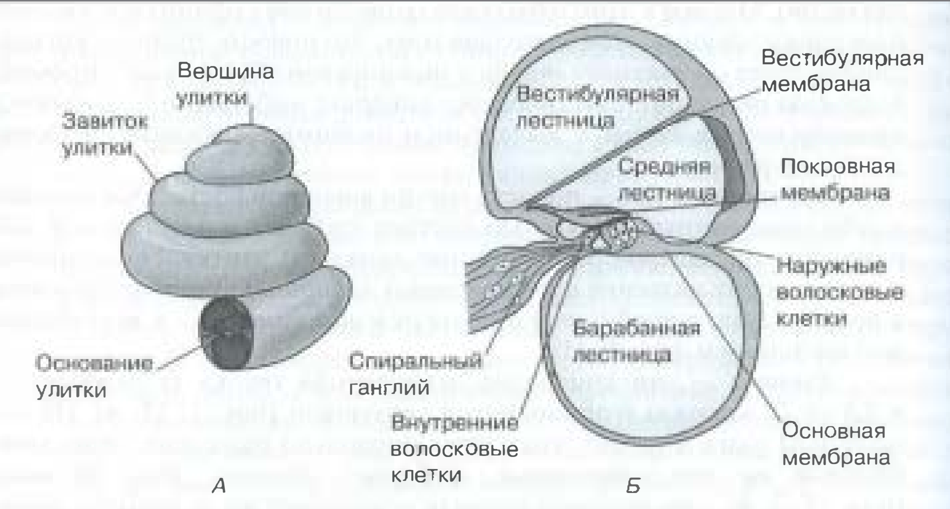


Рис. 12.12. Схема улитки: *А — вид улитки снизу*; *Б — поперечный разрез улитки*

пример кишечника) характерен упорядоченный цитоскелет из актиновых микрофиламентов при отсутствии микротрубочек. В цитоплазме микроворсинок содержится миозин нескольких разновидностей. Микроворсинки сохраняются на волосковых клетках в течение всей жизни, причем их актиновые филаменты постоянно обновляются.

В отличие от лестницы преддверия и барабанной лестницы, которые заполнены *перилимфой* (близкой к ЦСЖ), средняя лестница (улитковый ход) содержит *эндолимфу*. Ее секретирует *сосудистая полоска* (stria vascularis) — секреторный эпителий боковой стенки средней лестницы. Эта жидкость существенно отличается от ЦСЖ, приближаясь по составу к цитоплазме, т. е. имеет высокое содержание K^+ (~145 мМ) и низкое содержание Na^+ (~2 мМ). Поскольку у эндолимфы положительный заряд (около +80 мВ), волосковым клеткам, которые она окружает, свойственна значительная трансмембранная разность потенциалов (~140 мВ).

Преобразование (трансдукция) звуковых стимулов осуществляется в механосенсорных волосковых клетках. Колебания жидкости в камерах внутреннего уха, вызываемые звуковыми волнами, заставляют волнообразно смещаться базилярную мембрану вместе с кортиевым органом. В результате сдвига базилярной мембраны относительно текториальной наклоняются погруженные в текториальную мембрану стереоцилии волосковых клеток; в итоге в клетках возникает рецепторный потенциал. Как это происходит?

Стереоцилии каждой волосковой клетки располагаются рядами, ранжированными по длине микроворсинок. В пределах каждого ряда длина стереоцилий постоянна. В соседних рядах длина стереоцилий уменьшается от наружного ряда к внутреннему, так что в самом наружном ряду находятся наиболее длинные стереоцилии, а в самом внутреннем — короткие. Стереоцилии скреплены между собой по бокам белковыми нитями. Поэтому они наклоняются все вместе, как единый пучок. При этом кончики стереоцилий смещаются относительно друг друга.

Для объяснения механизма механотрансдукции в волосковых клетках выдвинута *гипотеза воротной пружины*. Кончики более коротких стереоцилий соединены с более длинными стереоцилиями соседнего ряда внеклеточными белковыми *концевыми связями*. Когда пучок стереоцилий наклоняется в возбуждающем направлении (в сторону более длинных стереоцилий, т. е. по направлению к сосудистой полоске), расстояния между их кончиками увеличиваются и концевые связи (воротные пружины) растягиваются. В результате открываются ворота механосенсорных неизбирательных катионных каналов на кончиках всех стереоцилий в составе пучка. Поскольку в эндолимфе много ионов K^+, они по градиенту концентрации устремляются в клетку. Волосковая клетка деполяризуется, иначе говоря, возникает *рецеп-*

торный потенциал. Закрытие каналов предшествует возвращению стереоцилий в их первоначальное положение. Этот адаптационный механизм опосредуется ионами Ca^{2+}, внутриклеточная концентрация которых повышается в период открытого состояния катионных каналов. Ионы Ca^{2+} активируют моторный белок (разновидность миозина), который возвращает к исходному уровню натяжение концевых связей. В результате уменьшается время открытого состояния каналов, благодаря чему обеспечивается чрезвычайно высокая частота механотрансдукции. Отклонение пучка в противоположную сторону — к коротким стереоцилиям (т. е. по направлению к веретену) — приводит к гиперполяризации (торможению) волосковой клетки. Согласно расчетам, проводимость одного канала составляет около 100 пСм. Каждая волосковая клетка имеет примерно 100 каналов, по нескольку каналов на каждой стереоцилии. Механочувствительные каналы волосковых клеток не чувствительны ни к мембранному потенциалу, ни к традиционным лигандам.

В пользу такой схемы есть конкретные данные.

1. С помощью сканирующей электронной микроскопии обнаружен особый тип внеклеточных связей между соседними стереоцилиями.

2. Чрезвычайно высокая скорость трансдукции в волосковых клетках (постоянная времени открывания каналов около 40 мкс) соответствует прямой физической связи между механикой пучка волосков и открыванием канала.

3. Оценка динамики уменьшения жесткости волоскового пучка по мере открывания каналов трансдукции показала, что это молекулярное движение действительно снимает напряжение с воротной пружины.

Волосковые клетки — вторичночувствующие рецепторы, у них нет нервных отростков, они не генерируют потенциалов действия. При их деполяризации высвобождается возбуждающий нейромедиатор (вероятно, глутамат). Он вызывает *генераторный потенциал* в окончаниях первичных афферентных волокон улиткового нерва, на которых волосковые клетки образуют синапсы. Таким образом, колебания базилярной мембраны сопровождаются периодическими разрядами импульсов в афферентных волокнах слухового нерва.

Рецепторные клетки базальной части кортиева органа воспринимают звуки более высоких частот, а в клетки апикальной части (на верхушке улитки) — только звуки низких частот. Такой пространственный способ анализа частоты получил название *принципа места.* Отчасти это зависит от различий ширины и напряжения базилярной мембраны, которая расширяется по мере сужения улитки (т. е. к вершине улитки); напряжение мембраны больше у основания, чем у верхушки улитки. Считалось, что механическая связь по длине мембраны отсутствует и колебание одного ее участка не должно передаваться соседним.

Однако оказалось, что базилярная мембрана колеблется как единое целое, поскольку по всей ее длине имеется механическая связь. Кроме того, жесткость мембраны максимальна в более узкой ее части (т. е. у основания улитки) и постепенно уменьшается по направлению к верхушке улитки. В середине 1990-х гг. была сформулирована *теория бегущей волны.* При колебаниях мембраны бегущие волны следуют в соответствии с градиентом жесткости от овального окна к верхушке улитки, но не в обратном направлении. Энергия высокочастотных (коротковолновых) колебаний рассеивается, шунтируется, и они затухают недалеко от основания, тогда как длинные низкочастотные волны распространяются по базилярной мембране вплоть до верхушки улитки. Еще нужно учитывать различия биофизических свойств и особенностей стереоцилий волосковых клеток, расположенных вдоль кортиева органа.

Итак, при высокочастотных звуках амплитуда смещений базилярной мембраны достигает максимума ближе к основанию улитки (т. е. к овальному окну), а при низкочастотных — ближе к верхушке. Поскольку генерирование импульсного ответа в афферентах улиткового нерва зависит от амплитуды колебаний базилярной мембраны, волосковые клетки, расположенные вдоль кортиева органа, отвечают на звуки разной частоты. Чем ближе к основанию улитки лежит волосковая клетка, тем выше частота воспринимаемого ею звука. Начальная, самая жесткая часть базилярной мембраны служит высокочастотным фильтром. Схема распределения ответов вдоль улитки в зависимости от звуковой частоты называется *тонотопической картой* базилярной мембраны и кортиева органа. Что касается силы звука, то она кодируется как изменением числа возбужденных волосковых клеток, так и изменением частоты импульсов в нервных волокнах.

Нервные волокна улитки — проводниковый отдел слухового анализатора. В кортиев орган входят периферические отростки биполярных первичных афферентных нейронов VIII черепного (преддверно-улиткового) нерва, тела которых лежат в спиральном ганглии, заключенном в веретене. Схема слуховых путей представлена на рисунке 12.13.

Более 90% афферентных волокон участвуют в синаптических контактах с внутренними волосковыми клетками, которые у млекопитающих составляют лишь около 20% всех волосковых клеток. На каждой такой клетке конвергируют несколько афферентных волокон. Другие афферентные аксоны сильно ветвятся, охватывая по нескольку более многочисленных наружных волосковых клеток, т. е. происходит дивергенция сигналов. Кортиев орган получает настраивающие сигналы и от эфферентных улитковых волокон; они оканчиваются на наружных волосковых клетках, а также на афферентных волокнах, контактирующих с внутренними волосковыми клетками.

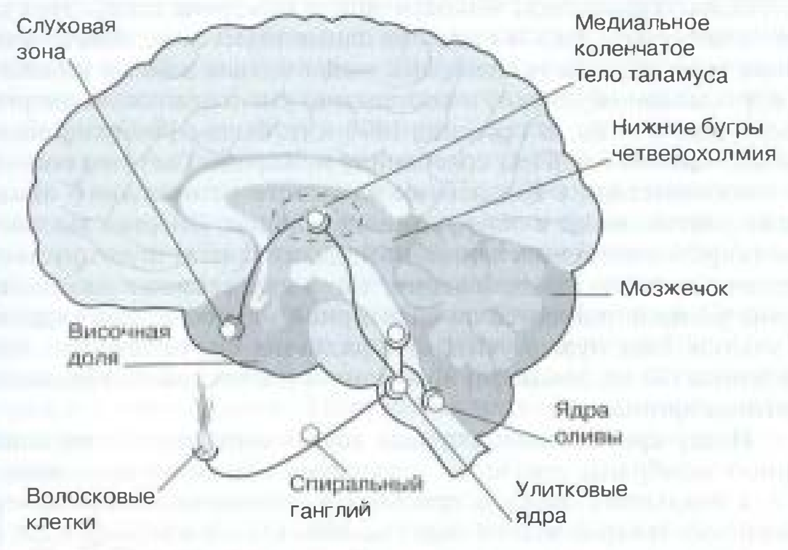


Рис. 12.13. Схема слуховых путей

Центральные отростки нейронов VIII черепного нерва образуют синапсы на нейронах дорсального и вентрального улитковых (кохлеарных) ядер ростральной части продолговатого мозга.

Как следует из сказанного выше, каждое волокно VIII черепного нерва, передающее слуховую информацию, настроено на определенную частоту импульсов, которая зависит от места, откуда исходит сигнал внутри улитки. Волокна нерва организованы в зависимости от локализации волосковых клеток, и такая тонотопическая организация поддерживается в слуховых проводниках и далее.

Центральные слуховые пути начинаются от нейронов улитковых ядер. *Вентральный слуховой тракт* (от вентрального улиткового ядра) направляется к ипси- и контралатеральному *верхним ядрам оливы*, посылающим проекции через латеральные лемнисковые пути обеих сторон мозга. *Дорсальный слуховой тракт* (от дорсального улиткового ядра) переходит на противоположную сторону мозга и направляется в *ядро латерального лемниска* (латеральной петли). После синаптического переключения в ядре латеральной петли слуховой тракт переключается в *нижних бугорках четверохолмия* и *медиальном коленчатом теле* (МКТ) таламуса. От нейронов МКТ начинается *слуховая лучистость* (radiatio acustica), волокна которой образуют синаптические контакты в *слуховой коре* — поперечной височной извилине верхней части височных долей. От слуховой коры спускаются нисходящие проекции к МКТ и нижним бугоркам, откуда идут нисхо-

дящие проекции к верхним оливам и улитковым ядрам. Благодаря нисходящим связям обеспечивается пространственная ориентация в соответствии с получаемыми слуховыми стимулами.

Таким образом, предкорковый слуховой тракт состоит по крайней мере из 5—6 нейронов. По мере прохождения через различные уровни слухового тракта информация, содержащаяся в звуковом стимуле, многократно перекодируется. Распознавание образа начинается уже на низшем уровне слухового тракта и продолжается по мере перехода сигналов на более высокие уровни. Если на нижнем уровне (в первичных афферентных нейронах и вентральном улитковом ядре) возбуждение возникает в ответ на чистые тоны надпороговой интенсивности, то для активации нейронов более высоких уровней требуются более сложные звуковые характеристики. Например, некоторые нейроны нижних бугорков четверохолмия реагируют только на частотно-модулированные тоны (с переменной частотой) со специфическими направлением и степенью модуляции. Следовательно, нейроны различного типа выделяют «свои» свойства стимула, вследствие чего активация нейронов высших уровней достаточно специфична.

Слуховая кора. От нейронов медиальных коленчатых тел информация поступает в III и IV слои *первичной слуховой коры* в верхней височной извилине. Эти участки коры соответствуют полям 41 и 42 по Бродману. Нейроны первичной слуховой коры распознают главным образом звуки различной частоты, а более сложные звуковые сигналы, и особенно речь, анализируются во вторичной слуховой коре в так называемой зоне Вернике. Эта область располагается в доминантном полушарии (чаще — левом), и при ее поражении наблюдается сенсорная афазия — непонимание речи. В лобной доле доминантного полушария находится зона Брока, которая связана с зоной Вернике и отвечает за экспрессивную речь. Наиболее тяжелое поражение речи возникает при нарушениях кровоснабжения зон Вернике и Брока — полная потеря речи, называемая тотальной афазией.

12.2.3. Вестибулярная чувствительность

Вестибулярный анализатор регулирует положение тела и его отдельных частей в пространстве.

Периферический отдел анализатора — *вестибулярный орган* находится во внутреннем ухе и является частью перепончатого лабиринта; другая часть перепончатого лабиринта — орган слуха (см. выше). Два органа тесно связаны анатомически и в ходе эволюции развились из единой структуры.

Вестибулярный орган образован двумя морфологическими единицами. Это *отолитовый аппарат* и три *полукружных канала* — горизонтальный, вертикальный передний (верхний) и вертикальный

задний, расположенные во взаимно перпендикулярных плоскостях. Все эти структуры заполнены эндолимфой и погружены в перилимфу. Сигналами для вестибулярного органа служат изменения положения головы. Отолитовый аппарат реагирует на *линейное ускорение* (наклоны головы разной степени и в разном направлении), а полукружные каналы — на *угловое ускорение* при вращении головы.

Отолитовый аппарат находится в преддверии (vestibulus), состоит из овального мешочка — утрикулуса (utriculus, маточка) и круглого мешочка — саккулуса (sacculus). Утрикулус ориентирован почти горизонтально, а саккулус — вертикально. Каждый из трех полукружных каналов заканчивается расширением — *ампулой*, которая открывается в утрикулус. Утрикулус и саккулус сообщаются между собой. Через систему протоков они соединены с улиткой, откуда в вестибулярный аппарат поступает эндолимфа.

Рецепторный аппарат вестибулярного органа и адекватные стимулы. Рецепторами являются *волосковые клетки*, сосредоточенные в *сенсорном эпителии*. Из кутикулы дистального конца клетки выступает пучок стереоцилий, насчитывающий до 60 волосков и окруженный оболочкой. В отличие от сенсорных клеток слухового аппарата, вестибулярные клетки дополнительно имеют одну длинную неподвижную киноцилию; по своему строению это истинная ресничка, с цитоскелетом из микротрубочек и часто с булавовидным кончиком.

Различаются два типа вестибулярных сенсорных клеток — грушевидной и цилиндрической формы, соответственно I и II типа. Будучи вторичными сенсорными рецепторами, клетки обоих типов образуют синапсы с первичными афферентными волокнами нейронов *вестибулярного* (*преддверного*) *ганглия*. На рецепторных клетках также оканчиваются модулирующие их чувствительность эфферентные волокна. Синапсы эфферентных волокон расположены на окончаниях первичных афферентов клеток I типа, а с клетками II типа эфферентные волокна образуют прямые синаптические контакты. Здесь просматривается аналогия с организацией контактов афферентных волокон улиткового нерва с внутренними и наружными волосковыми клетками кортиева органа (см. выше).

В утрикулусе и саккулусе отолитового аппарата сенсорный эпителий представлен так называемыми *слуховыми пятнами* (макулами) — *макулой утрикулуса* (macula utriculi) и *макулой саккулуса* (macula sacculi). Волоски сенсорных клеток погружены в накрывающую каждую макулу желеобразную массу — *отолитовую мембрану*, которая содержит многочисленные кристаллы карбоната кальция (отолиты; греч. otolithus — ушной камень) (рис. 12.14, *А*). За счет этих минеральных включений удельный вес (плотность) отолитовой мембраны примерно в два раза выше, чем у эндолимфы. Поэтому под действием линейного ускорения, создаваемого силой тяжести, отолитовая мембра-

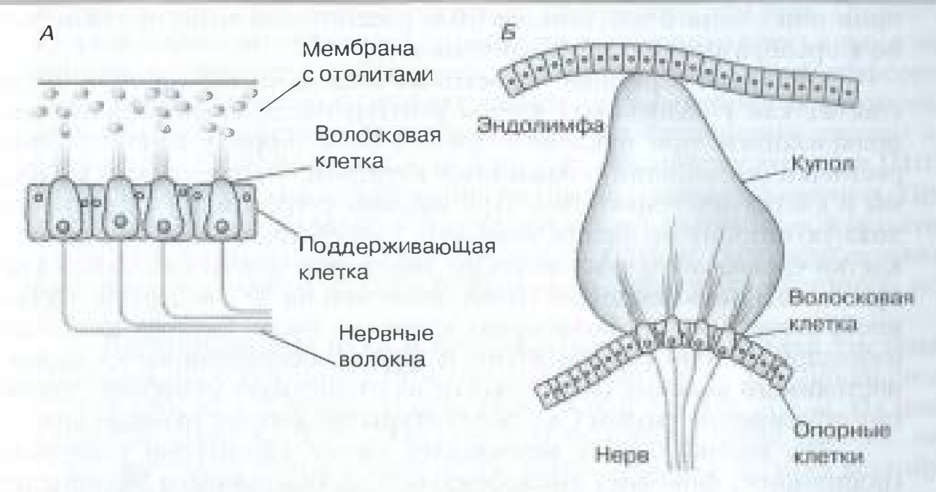


Рис. 12.14. Схема вестибулярных рецепторов: *А — маточки и мешочка*; *Б — гребешковых ампул полукружных каналов*

на легко сдвигается. Угловое ускорение головы не приводит к такому эффекту, поскольку отолитовая мембрана практически не выступает в просвет перепончатого лабиринта.

В каждом из трех полукружных каналов сенсорный эпителий расположен в ампулах в виде так называемой *ампулярной кристы* (*ампулярного гребешка* — crista ampularis). Волоски ампулярных сенсорных клеток погружены в желеобразное образование — *купулу*, которая расположена поперек ампулы, полностью перекрывая ее просвет (рис. 12.14, *Б*). В отличие от отолитовой мембраны, купула не содержит минеральных включений, и у нее точно такая же плотность, как у эндолимфы. Поэтому линейное ускорение не влияет на рецепторный аппарат полукружных каналов: прямолинейные движения головы не изменяют взаимного расположения полукружных каналов, купулы и ресничек. Иные эффекты вызывает угловое ускорение. При повороте головы полукружные каналы поворачиваются вместе с ней. В первый момент эндолимфа в силу инерции смещается относительно стенки перепончатого лабиринта и давит на купулу. В результате купула отклоняется в сторону, противоположную движению, и соответственно сгибаются погруженные в нее волоски. Реснички всех клеток каждого ампулярного гребешка ориентированы в одном и том же направлении. В горизонтальном полукружном канале они обращены к утрикулусу, в двух вертикальных каналах — от него.

Преобразование вестибулярных стимулов. Схема процесса механотрансдукции в волосковых клетках вестибулярного аппарата в

принципе сходна с той, которая была рассмотрена выше применительно к преобразованию звуковых стимулов.

Мембрана верхушки волосковых клеток вестибулярного органа (так же как у волосковых клеток улитки) обладает функциональной поляризацией: при наклоне стереоцилий в сторону самой длинной реснички (киноцилии) повышается катионная проводимость мембраны и клетка деполяризуется. При наклоне стереоцилий в противоположную сторону мембрана, наоборот, гиперполяризуется. Волосковые клетки чрезвычайно чувствительны, пороговые ответы возникают в них при смещении волоскового пучка менее чем на 10^{-9} м. Другая особенность вестибулярных волосковых клеток — очень быстрая адаптация, благодаря которой чувствительность клеток восстанавливается на фоне постоянного влияния силы тяжести на отолитовую мембрану. Адаптация обусловлена входом Ca^{2+} через открытые каналы трансдукции.

Для вестибулярных волосковых клеток характерно тоническое (постоянное, фоновое) высвобождение возбуждающего нейромедиатора (глутамата либо аспартата), поэтому афферентное волокно, на котором рецепторная клетка образует синапс, генерирует импульсную активность спонтанно, в отсутствие вестибулярных сигналов. При деполяризации клетки (т. е. когда стереоцилии наклоняются в сторону киноцилии) высвобождение нейромедиатора увеличивается и частота разряда возрастает. Если клетка гиперполяризуется (т. е. при наклоне стереоцилий в противоположную сторону), высвобождение нейромедиатора снижается и частота разряда падает вплоть до полного прекращения импульсов в контактирующем с ней афферентном волокне.

Таким образом, посредством изменений частоты импульсов в первичных сенсорных нейронах вестибулярного анализатора кодируется не только интенсивность стимулов, но и направление их действия на вестибулярный орган.

Следует напомнить, что, когда человек находится в вертикальной позе, при «нормальном» положении головы, макула утрикулуса расположена почти горизонтально, а макула саккулуса — практически вертикально. Между тем воздействие сдвигового усилия на стереоцилии волосковых клеток, обусловленное смещением отолитовой мебраны, может отсутствовать, только если сенсорный эпителий отолитового аппарата занимает строго горизонтальное положение. Учитывая пространственную организацию элементов отолитового аппарата, не существует такого положения головы, при котором суммарная активность афферентных волокон, получающих сигналы от рецепторов отолитового аппарата, упала бы до нуля.

Что касается системы полукружных каналов, то с функциональной точки зрения важно, что это три канала, лежащие в трех плоскостях, почти перпендикулярных друг другу. Ведь голова может вращаться вокруг трех пространственных осей, наклоняясь вперед и назад,

вправо и влево, поворачиваясь вокруг продольной оси тела. Поскольку в горизонтальных каналах киноцилии всех рецепторных клеток обращены к утрикулусу, активность контактирующих с ними афферентов усиливается, когда купула отклоняется в ту же строну. В вертикальных каналах афференты активируются при отклонении купулы от утрикулуса. Разряды волокон от всех трех каналов поступают в ЦНС, давая информацию о действующих на голову угловых ускорениях. При вращении головы в какую-либо сторону вокруг диагональной оси стимулируются рецепторы более чем одного канала; мозг осуществляет при этом векторный анализ информации, определяя истинную ось вращения.

Вестибулярные пути и центральная вестибулярная система. Нейроны вестибулярного (преддверного) ганглия — это биполярные клетки (так же как нейроны спирального ганглия (см. 12.2.2). Их центральные отростки идут в составе VIII черепного нерва (точнее, *вестибулярного нерва*) к стволу мозга, переключаясь в четырех вестибулярных ядрах ростральной части продолговатого мозга и в каудальной части варолиева моста. Афферентные волокна от отолитового аппарата оканчиваются главным образом в нижнем вестибулярном ядре, а от ампул полукружных каналов — преимущественно в верхнем, латеральном и медиальном вестибулярных ядрах. В конечном счете отолитовый аппарат преимущественно определяет вертикальную позу и походку, а полукружные каналы — направление взора (рис. 12.15).

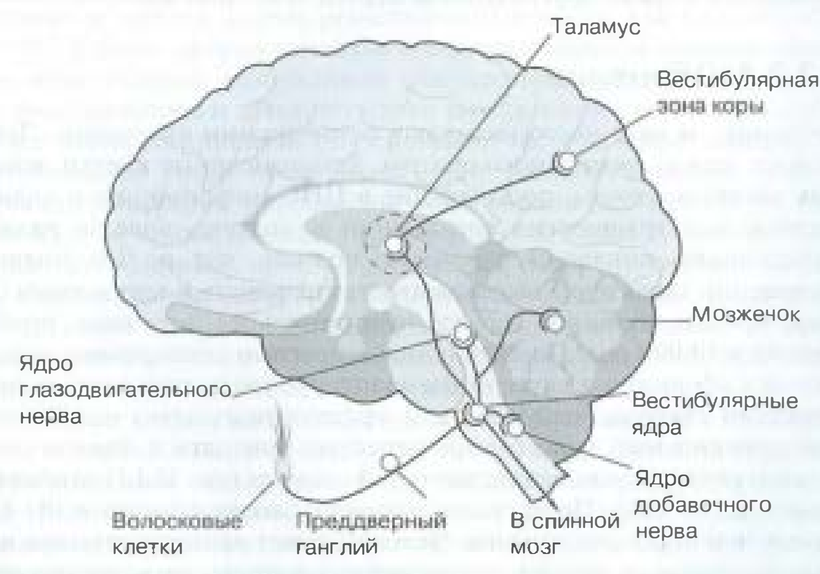


Рис. 12.15. Схема вестибулярных путей

От вестибулярных ядер берут начало множество путей. Верхнее и медиальное вестибулярные ядра проецируются через медиальный продольный пучок к ядрам глазодвигательного нерва, участвуя в управлении движениями глаз (окуловестибулярный рефлекс). От латерального и медиального вестибулярных ядер начинаются латеральный и медиальный вестибулоспинальные тракты. Они опосредуют активацию мотонейронов соответственно позных мышц (поддержание равновесия тела) и шейных мышц (регуляция положения головы).

Коллатерали первичных вестибулярных афферентов (так называемый прямой сенсорный мозжечковый путь), а также проекции вестибулярных ядер следуют в мозжечок, откуда аксоны клеток Пуркинье идут в обратном направлении — к вестибулярным ядрам. Такая цепь обеспечивает тонкую настройку вестибулярных рефлексов. Растормаживание этих рефлексов в случае дисфункции мозжечка проявляется синдромом *мозжечковой атаксии* (усиленный или спонтанный нистагм, нарушения равновесия — склонность к падениям, неустойчивость походки).

Вестибулярные ядра также дают проекции к ретикулярной формации и контралатеральному вестибулярному аппарату. Кроме того, из вестибулярных ядер выходят эфферентные волокна.

Осознанные ощущения, относящиеся к равновесию тела, опосредуются через тракты, которые проходят через ствол в релейные ядра таламуса и затем в первичную сенсорную кору, в основном поле 5 по Бродману, а также другие отделы задней теменной коры.

12.2.4. Обоняние

Обоняние и вкус часто называют химическими чувствами. Действительно, между ними много общего. Хемосенсорные клетки действуют как экстероцепторы, посылающие в ЦНС информацию о наличии и содержании химических соединений в воздухе, воде, в различных субстанциях, попавших в ротовую полость, и т. п. Для химических ощущений характерна высокая чувствительность к адекватным стимулам, причем обоняние гораздо чувствительнее, чем вкус, приблизительно в 10 000 раз. По сравнению с другими сенсорными модальностями у обоняния и вкуса выше адаптируемость: при длительном воздействии стимула возбуждение в афферентных путях ослабевает, так что даже сильный запах быстро перестает ощущаться. Вместе с тем диапазон различаемых интенсивностей стимула (см. 12.1.1) относительно невелик (1 : 500). Порог распознавания запаха обычно в 10—100 раз выше, чем порог восприятия. Человек может различать тысячи всевозможных запахов, причем способность воспринимать, распознавать и запоминать запахи значительно ослабевает с возрастом.

Химические теории обоняния. Стимулировать обонятельные рецепторы могут только летучие водо- и жирорастворимые соединения, поскольку они способны попадать в полость носа и проникать непосредственно к рецепторным клеткам. Такими свойствами обладает огромное количество веществ, причем не обнаружено строгого соотношения между молекулярной структурой химического соединения и его запахом. Это наводило на мысль, что основным фактором, определяющим запах, является общая геометрическая форма молекулы вещества, а не какой-либо конкретный элемент его состава или структуры. Большинство теорий выделяют несколько (6—7) запахов в качестве основных, или первичных (по аналогии с известными четырьмя вкусовыми модальностями); все остальные запахи определяются разнообразными комбинациями этих основных.

В 1949 г. Р. Монкрифф выдвинул гипотезу о том, что периферический обонятельный аппарат состоит из рецепторных клеток всего лишь нескольких типов, каждым из которых обеспечивается «первичный запах»; при этом действие одорантов обусловлено точным совпадением формы их молекул с формой «рецепторных участков» этих клеток. Это новое приложение концепции «ключа и замка», объясняющей взаимодействие фермент — субстрат, антиген — антитело, ДНК — информационная РНК. При этом один ключ может подходить к нескольким замкам.

Дальнейшие работы Дж. Эймура с коллегами по развитию этой гипотезы позволили выяснить, что представляют собой «первичные запахи» и какова форма рецепторного участка для каждого из них. В 1952 г. была сформулирована *стереохимическая теория обоняния*, согласно которой возбуждение обонятельных рецепторов зависит от формы, размеров и электрического заряда взаимодействующих с ними химических соединений. На основании частоты встречающихся человеку запахов среди нескольких сотен экспериментально изученных молекул одорантов определены семь первичных запахов (в скобках приводятся примеры веществ): камфарный, едкий (уксус, муравьиная кислота), эфирный, цветочный, мятный (ментол), мускусный (секреты желез ондатры, кабарги), гнилостный (тухлые яйца). Эти запахи соответствуют семи классам веществ со сходной стереохимической конфигурацией молекул. Все остальные запахи объясняются разнообразными сочетаниями первичных запахов.

После определения структурных формул веществ с помощью таких методов, как дифракция рентгеновских лучей, инфракрасная спектроскопия, электронно-зондовый анализ и другие, были построены трехмерные модели молекул первичных одорантов. Доказано, что не только природные, но и синтезированные соединения обладают запахом, соответствующим конфигурации молекулы и отличным от запаха веществ с другой формой молекул. Далее ученые исходили из то-

го, что для восприятия семи первичных запахов в эпителии носовой полости должно быть семь основных типов обонятельных рецепторов. Форма и величина специфических рецепторных участков мембраны сенсорных клеток должны соответствовать конфигурации молекул одорантов, которые «вписываются» в эти ультрамикроскопические «гнезда». Некоторые молекулы могут подходить к двум различным рецепторным участкам, допустим, к широкому и к узкому; такое вещество сигнализирует мозгу о сложном запахе. При построении моделей камфарных соединений выяснилось, что у них близкий диаметр и примерно одинаковая округлая, шарообразная форма, которой должен соответствовать чашеобразный рецепторный участок. Было также показано, что эфирный запах характерен для тонких палочковидных молекул; мятный запах — для клинообразных молекул с электрически поляризованной группой атомов, способных образовать водородную связь у верхушки клина; мускусный запах — для дискообразных молекул диаметром около 10 ангстрем; цветочный запах — для дискообразных молекул с гибким хвостом, наподобие воздушного змея. В отличие от перечисленных веществ, едкий и гнилостный запах зависел не столько от формы и размеров молекул соединений, сколько от электрического заряда молекул.

Стереохимический принцип восприятия запахов нервной системой человека был подтвержден (по крайней мере для пяти из семи классов одорантов) в испытаниях, когда испытуемым предлагалось различить запах синтезированных соединений. Как показали эксперименты на пчелах, типы молекулярных рецепторных участков на усиках насекомых отличаются друг от друга по конфигурации так же, как и в обонятельных сенсорных клетках человека. Пчелы различали два первичных запаха — мятный и цветочный, в то время как выбор между двумя запахами, принадлежащими к одной и той же первичной группе (например, мятной), был затруднителен.

В 2004 г. за исследования обонятельных рецепторов и организации системы обоняния была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине Л. Бак и Р. Экселу. Метод, разработанный в лаборатории Бак, позволил показать, что обонятельная система использует *комбинаторную схему кодирования запахов*; Эксел открыл семейство генов, кодирующих протеины, которые улавливают запахи.

Обонятельные сенсорные клетки располагаются на участке слизистой оболочки в верхней носовой раковине площадью 2,5—3,0 см^2. Это биполярные нейроны (волосковые клетки). На апикальной поверхности их дендритов находятся волоски — неподвижные реснички. Они выступают в носовую полость, оставаясь погруженными в слизь, которая покрывает стенки носовой полости (рис. 12.16). В мембрану ресничек встроены молекулярные рецепторы, взаимодействующие с молекулами химических веществ (одорантов), растворенных в слизи,

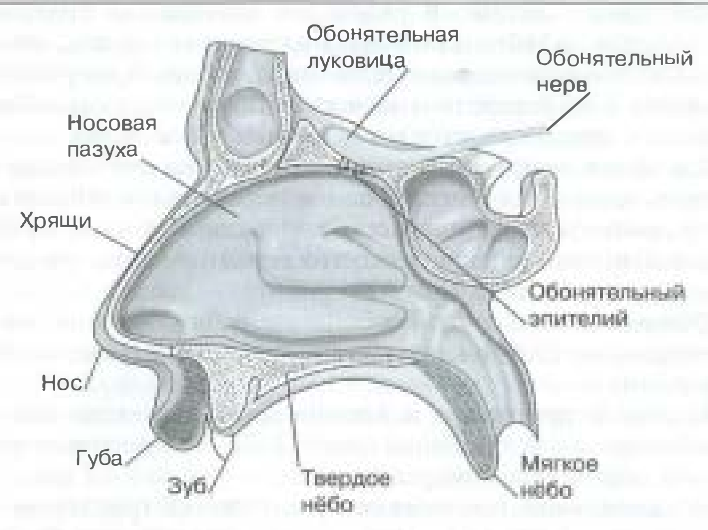


Рис. 12.16. Схема сагиттального разреза носовой полости

У человека число обонятельных рецепторных нейронов составляет примерно 10 млн, число обонятельных ресничек — порядка 200 млн. Время жизни каждой сенсорной клетки невелико (около 60 дней), и они непрерывно замещаются путем перехода из слоя базальных клеток в обонятельный эпителий.

Индивидуальный хеморецепторный нейрон реагирует на запахи более чем одного класса; иначе говоря, он не обладает одорантной специфичностью. Тем не менее каждый обонятельный рецептор распознает определенный спектр, тип запахов.

По-видимому, рецепторные клетки, настроенные на близкие типы запахов, находятся рядом друг с другом. Детекция одного запаха происходит в результате комбинирования активации рецепторных клеток.

От проксимального конца сенсорной клетки отходит немиелинизированный аксон. Аксоны нескольких клеток (волокна обонятельного нерва) объединяются в обонятельные пучки (fila olfactoria), проникающие в череп через отверстия решетчатой кости.

Преобразование (трансдукция) химических стимулов. Взаимодействие одоранта с рецептором приводит к открыванию неселективных катионных каналов (проницаемых для K^+, Na^+ и Ca^{2+}). Эти каналы нечувствительны к изменениям мембранного потенциала и активируются при участии каскада вторичных посредников. Считается, что молекулярные рецепторы, с которыми связывается одорант, сопряжены с G-белком. При его активации в сенсорной клетке стиму-

лируется синтез цАМФ. В результате повышения внутриклеточной концентрации цАМФ открываются катионные каналы. Возникает деполяризующий рецепторный потенциал, который запускает импульсный разряд в афферентном волокне. Таким образом, обонятельные сенсорные клетки относятся к первичным рецепторам.

Благодаря очень высокому входному сопротивлению мембраны сенсорных клеток для генерирования потенциалов действия достаточно открывания всего лишь нескольких ионных каналов. При такой чувствительности не исключено, что рецептор может распознать даже одну молекулу одоранта.

Обонятельные пути. В обонянии соблюдается принцип «меченой линии» (см. 12.1.7): каждый обонятельный рецептор реагирует на свой тип запаха.

Аксоны рецепторных нейронов достигают относящейся к коре мозга обонятельной луковицы (рис. 12.17). Это участок первого переключения обонятельного пути.

Обонятельная луковица содержит клетки трех типов: *митральные клетки, пучковатые клетки* и интернейроны (*клетки-зерна* и *перигломерулярные клетки*). Длинные разветвляющиеся первичные дендриты митральных и пучковатых клеток составляют так называе-

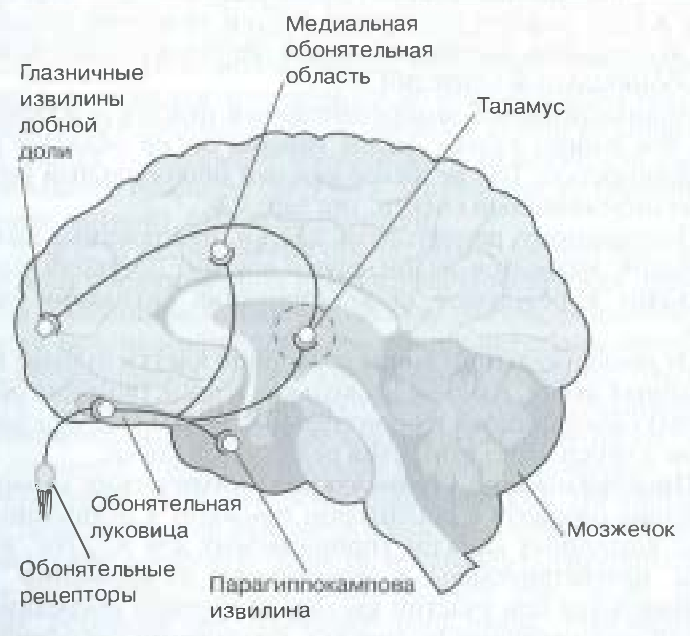


Рис. 12.17. Схема обонятельных путей

мыс *гломерулы* (клубочки). Аксоны рецепторных нейронов интенсивно ветвятся и формируют синаптические контакты на дендритах митральных и пучковатых клеток. При этом характерна значительная *конвергенция* сигналов, поступающих от рецепторных нейронов к митральным клеткам: на дендритах одной митральной клетки оканчиваются аксоны примерно 1000 рецепторных нейронов. Наряду с конвергенцией сигналов в переработке афферентной информации здесь участвуют *тормозные механизмы* и *эфферентный контроль* входных сенсорных сигналов. Клетки-зерна (гранулярные клетки) и перигломерулярные клетки — это тормозные интернейроны. Они образуют реципрокные дендродендритные синапсы с митральными клетками, причем митрально-перигломерулярные контакты являются возбуждающими, а перигломерулярно-митральные — тормозными. В результате при активации митральной клетки контактирующие с ней перигломерулярные клетки деполяризуются, так что из их пресинаптических окончаний на той же митральной клетке высвобождается тормозный нейромедиатор. Происходит *аутоторможение* митральных клеток. Кроме того, аксоны перигломерулярных клеток оканчиваются на дендритах митральных клеток соседнего клубочка, обеспечивая так называемое *торможение окружающих клеток*. Интернейроны получают также эфферентные сигналы от различных источников. Такова самая общая, грубая схема межнейронных взаимодействий в обонятельной луковице.

Аксоны митральных и пучковатых клеток покидают обонятельную луковицу и входят в состав обонятельного тракта. Начиная с этого участка обонятельные связи сильно усложняются (см. рис. 12.17). Обонятельный тракт идет через *переднее обонятельное ядро* — интегративный центр, связывающий через переднюю комиссуру обонятельные луковицы обеих сторон мозга.

Подойдя к переднему продырявленному веществу, обонятельный тракт разделяется на латеральную и медиальную обонятельные полоски. Аксоны латеральной полоски оканчиваются в первичной обонятельной области, включая прегрушевидную (препириформную) область коры (у животных — грушевидную долю). Медиальная полоска проецируется к миндалине и коре базального переднего мозга. Латеральная обонятельная область связана с лимбической системой и гипоталамусом, медиальная — с ядрами перегородки.

Обонятельный путь — единственная сенсорная система без обязательного синаптического переключения в таламусе. Вероятно, это отражает ее филогенетическую древность и относительную примитивность. Тем не менее обонятельная информация все же поступает в заднемедиальное ядро таламуса и оттуда направляется в префронтальную и орбитофронтальную области коры. Видимо, эта сеть отвечает за осознаваемое восприятие и различение запахов. Что касается эмоцио-

нальных и мотивационных аспектов обонятельных стимулов, то к ним могут иметь отношение связи миндалины с гипоталамусом.

Аномалии обоняния. Назовем основные аномалии обоняния у человека: полная утрата обоняния (*аносмия*); отсутствие чувствительности к некоторой группе запахов, например к запаху цианида (*избирательная аносмия*); снижение либо повышение чувствительности к запахам при сохранении способности их распознавать (соответственно *гипосмия* и *гиперосмия*); потеря способности к распознаванию запахов при сохранении обонятельной чувствительности (*обонятельная агнозия*); снижение точности и скорости распознавания запахов (*микросмия*); извращенное восприятие запахов (*дизосмия*, например, цветочный аромат воспринимается как зловонный); ощущение запаха при его отсутствии (*фантосмия*, обонятельные галлюцинации). Иногда аномалии обоняния могут быть симптомами психологических и неврологических нарушений, например при старении, неврозах, травмах, опухолях мозга и т. д.

12.2.5. Вкус

Ощущение вкуса необходимо для нахождения пищевых продуктов и оценки их съедобности и качества, анализа состава еды, отказа от опасных веществ. Кроме того, благодаря связям с вегетативными эфферентами вкусовые ощущения оказывают влияние на секрецию пищеварительных желез, причем не только на ее интенсивность, но и на состав.

Вкусовые ощущения при употреблении обычных пищевых продуктов представляют собой сложные смеси вкусовых качеств. Тестирование чистыми химическими соединениями позволило еще в начале XX в. установить у человека четыре первичных вкусовых качества: *сладкое*, *соленое*, *кислое* и *горькое*. Из этих основных ощущений складываются все вкусовые субмодальности.

Рис. 12.18. Схема вкусового сосочка

Чтобы возникло ощущение вкуса, вещество должно достигнуть рецепторных клеток, причем гидрофильные вещества растворяются в слюне, а липофильные — в слизи, вырабатываемой особыми бокаловидными клетками. *Хеморецепторные вкусовые клетки* (вкусовые сенсорные нейроны) собраны группами по 50—150 элементов во *вкусовых почках*. Последние, в свою очередь,



Рис. 12.19. Схема вкусовых областей языка: *1 — горький вкус; 2 — кислый вкус; 3 — соленый вкус; 4 — сладкий вкус*

погружены во *вкусовые сосочки* разного типа на поверхности языка и в меньшей степени нёба, глотки и гортани. Каждый из крупных, окруженных валиком желобоватых сосочков в основании языка содержит до 200 вкусовых почек, более мелкие грибовидные и листовидные сосочки на его передней и боковых поверхностях — лишь по нескольку почек. Общее их число у человека достигает нескольких тысяч. Железы, расположенные между сосочками, выделяют жидкость, омывающую вкусовые почки. Стимулирующие химические молекулы поступают к рецепторным клеткам через поры на поверхности сосочков (рис. 12.18).

На поверхности языка выделены зоны преимущественной специфической чувствительности. Горький вкус воспринимается главным образом основанием языка, кислый — заднебоковыми участками, соленый — переднебоковыми участками, сладкий — кончиком языка. Отчасти эти зоны взаимоперекрываются (рис. 12.19).

Вкусовые сенсорные нейроны — это волосковые нейроэпителиальные клетки. Так же как обонятельные клетки, они регенерируют на протяжении жизни индивидуума. Их хемочувствительная апикальная поверхность несет на себе микроворсинки, направленные к вкусовой поре. В отличие от обонятельных рецепторов, вкусовые клетки являются *вторичными рецепторами*. Они не имеют аксонов и образуют химические синапсы с иннервирующими вкусовые почки первичными афферентными волокнами, где и генерируются импульсные разряды.

Иннервация вкусовых почек обеспечивается тремя черепными нервами. Вкусовые почки передних двух третей языка снабжает барабанная струна (chorda tympani) — ветвь лицевого (VII) нерва, заднеЙ трети — языкоглоточный (IX) нерв. Некоторые вкусовые почки гортани и верхней части пищевода иннервирует блуждающий (X) нерв. Тела сответствующих нейронов находятся в коленчатом, каменистом и узловатом ганглиях.

Механизмы преобразования (трансдукции) вкусовых химических стимулов подразделяются на две категории: прямое действие на проводимость ионных каналов и опосредованное действие с участием системы вторичных посредников (т. е. в принципе сходное с ме-

ханизмом трансдукции обонятельных стимулов). Прямое действие на ионные каналы апикальной мембраны оказывают соленые и кислые вещества, опосредованное — сладкие и горькие. Вообще говоря, для каждого класса вкусовых веществ, по-видимому, существует параллельно несколько путей трансдукции.

В восприятии соленого вкуса участвуют ионные каналы, которые в состоянии покоя открыты. Ионы Na^+ присутствуют в соленой пище в более высоких концентрациях (>100 мМ), чем в слюне; следовательно, они диффундируют через эти каналы в сенсорные клетки по своему электрохимическому градиенту. Возникает деполяризующий *рецепторный потенциал.* Он приводит к высвобождению высвобождающего нейромедиатора из базальной части сенсорной клетки. В результате в первичном афферентном волокне развивается *генераторный потенциал,* порождающий импульсный разряд. Для натриевых каналов вкусовых клеток свойственна независимость от мембранного потенциала, они состоят из трех гомологичных субъединиц и блокируются диуретиком амилоридом.

Кислый вкус ассоциируется с высокой концентрацией протонов в кислых продуктах. При этом предполагаются два варианта деполяризации сенсорной клетки: а) вход протонов в сенсорные клетки через открытые в состоянии покоя катионные каналы (блокируемые амилоридом); б) блокада протонами калиевых каналов, открытых в состоянии покоя.

Ощущения сладкого и горького вкуса обычно вызывают крупные молекулы, которые специфически связываются с рецепторами, сопряженными с G-белками. Сладкие вещества действуют через G_S-белки, горькие — через G_I-белки. В начале 1990-х гг. был клонирован специфичный для вкусовой клетки G-белок (гастдуцин — gustducin), который оказался гомологом фоторецепторного G-белка трансдуцина. Трансгенные мыши, лишенные гена, кодирующего гастдуцин, ощущали соленое и кислое, но не сладкое и горькое.

Центральные вкусовые пути. Центральные отростки биполярных нейронов первого порядка, снабжающих вкусовые почки (см. выше), идут в составе *одиночного пути* и оканчиваются синапсами в *ядре одиночного пути* (nucleus solitarius) продолговатого мозга (рис. 12.20). В стволе мозга происходит первичная переработка вкусовой инфомации, во время которой наблюдается рефлекторное слюноотделение и выделяются другие пищеварительные соки. От вкусовых ощущений зависит состав слюны и желудочного сока.

Аксоны нейронов второго порядка следуют из продолговатого мозга через медиальный лемниск (медиальную петлю) к нейронам третьего порядка в мелкоклеточной (парвоцеллюлярной) части *вентрального заднемедиального ядра таламуса*. Оттуда пути проходят через

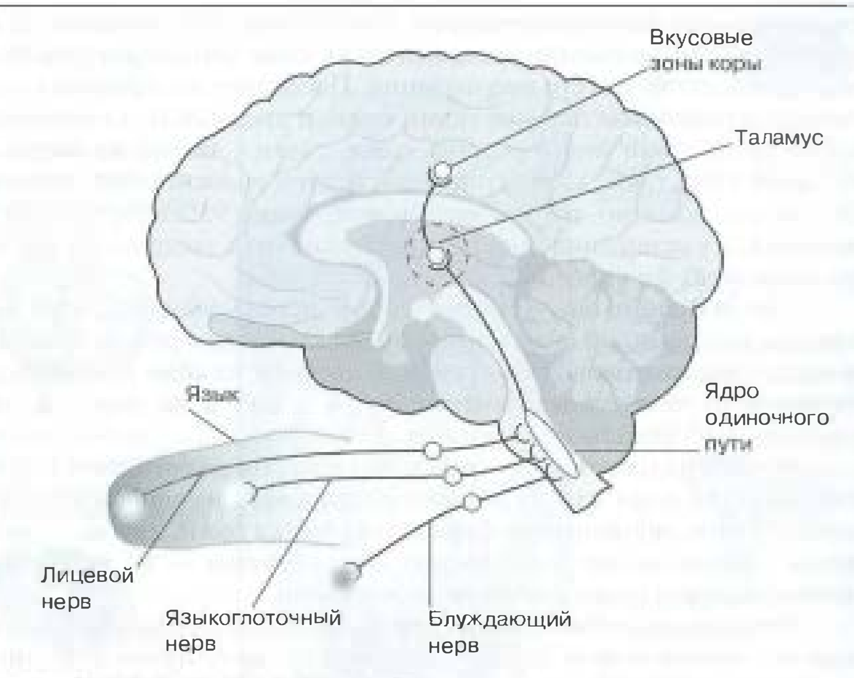


Рис. 12.20. Схема вкусовых путей

внутреннюю капсулу и оканчиваются в первичной соматосенсорной коре и в коре островковой извилины. Здесь формируется субъективное ощущение вкуса. Корковые представительства вкусового анализатора связаны с гипоталамусом и ядрами миндалевидного комплекса, что объясняет быстроту развития и интенсивность положительных эмоций при виде и особенно поглощении вкусной пищи. В отличие от других сенсорных путей, центральный вкусовой путь не переходит на другую сторону мозга.

12.2.6. Кожная чувствительность

По-видимому, кожный анализатор, обеспечивающий тактильную, температурную и болевую чувствительность кожи, слизистых оболочек рта и наружных половых органов, более правильно называть *анализатором поверхностной чувствительности*. Систему болевой чувствительности (ноцицепцию) в настоящее время обычно рассматривают отдельно (см. 12.2.7).

Осязание — комплекс ощущений, возникающих при стимуляции нескольких видов рецепторов кожи. Рецепторы прикосновения

(*тактильные механорецепторы*) необходимы для восприятия контакта при прикосновении раздражителя к коже или для активного изучения объекта путем его ощупывания. Пассивное восприятие контакта осуществляется всеми участками кожи, и предвидеть, какой предмет коснется того или иного участка кожи, удается далеко не всегда, небольшая часть таких контактов происходит с волосистыми участками. Это вполне понятно, так как волосы покрывают 95% поверхности тела человека, а у основания волосков располагаются тактильные рецепторы волосяных фолликулов.

Для активного ощупывания человек использует части тела, не покрытые волосами, но снабженные большим числом рецепторов: пальцы рук, ладони, подошвы ног, губы. В среднем на коже тела приходится около 25 тактильных рецепторов на 1 $см^2$, а на перечисленных участках — в несколько раз больше.

Чувствительность тактильных рецепторов значительно различается, так как одни из них должны реагировать на прикосновение — слабые кратковременные деформации участка кожи, другие — на давление (значительную деформацию кожи), третьи — на вибрацию — повторяющиеся очень короткие деформации.

Большинство тактильных рецепторов расположено на определенной глубине в коже (дерме). Большая их часть названа по именам анатомов, открывших их в основном в XVIII и XIX вв. Некоторые типы окончаний определяют только особые изменения к окружающей среде, например очень легкое прикосновение. Другие отвечают на стимулы нескольких видов, причем не только механические, но и температурные.

Тактильные рецепторы подразделяются на две группы. Первая группа — свободные нервные окончания, широко разветвленные в коже. Такие рецепторы реагируют на относительно грубые прикосновения и давление. Вторая группа — специализированные рецепторы, имеющие определенную структуру и высокую чувствительность, отвечают на слабые стимулы. Ко второй группе относятся *тельца Мейснера* (вибрация, слабые прикосновения), *диски Меркеля* (слабые прикосновения), *колбы Краузе* (прикосновения, температура), *тельца Руффини* (прикосновение, давление, растяжение, температура), *тельца Пачини* (сильное прикосновение или давление) (рис. 12.21).

Диски Меркеля, тельца Мейснера и тельца Пачини расположены главным образом в безволосой коже, а остальные — по всей поверхности тела. Чувствительность тактильных рецепторов такова, что человек ощущает вдавление кожи на руке на глубину всего 0,1 мкм (т. е. на одну десятимиллионную метра).

Тельца Мейснера и диски Меркеля адаптируются медленно и предоставляют информацию о локализации ощущаемого стимула,

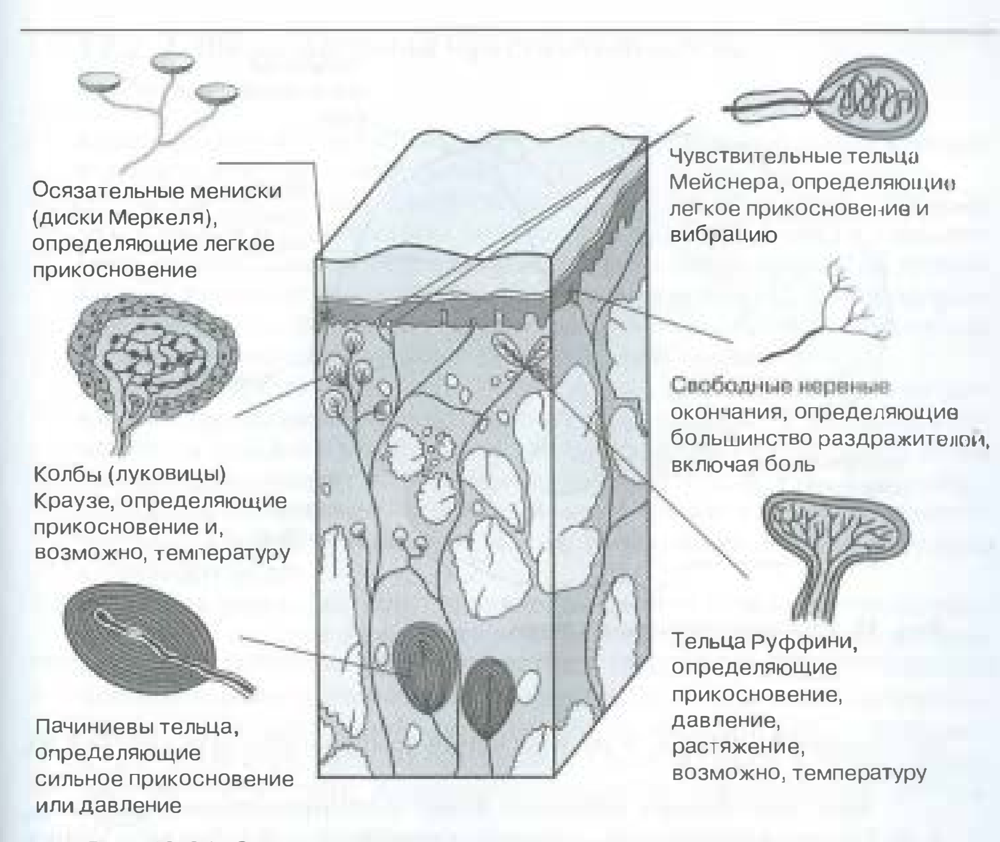


Рис. 12.21. Схема кожи в разрезе и типы нервных волокон

Быстро адаптирующиеся тельца Пачини лучше всего реагируют на вибрационные воздействия, а тельца Руффини, адаптирующиеся медленно, сообщают в мозг о месте, величине и направлении давления на кожу и ткани, лежащие глубже.

Лучше всего изучена рецепция тельцами Мейснера и дисками Меркеля. Они относятся к первичночувствующим рецепторам. Механическое воздействие изменяет ионную проницаемость мембраны рецептора. Вход ионов Na^+ деполяризует нервное окончание, приводя к возникновению генераторного потенциала и по достижению пороговой величины, потенциала действия.

Температурная чувствительность обеспечивается за счет двух групп рецепторов кожи. Ощущение холода возникает при раздражении телец Руффини, а ощущение тепла — при раздражении колб Краузе. По-видимому, температурные окончания реагируют не на по-

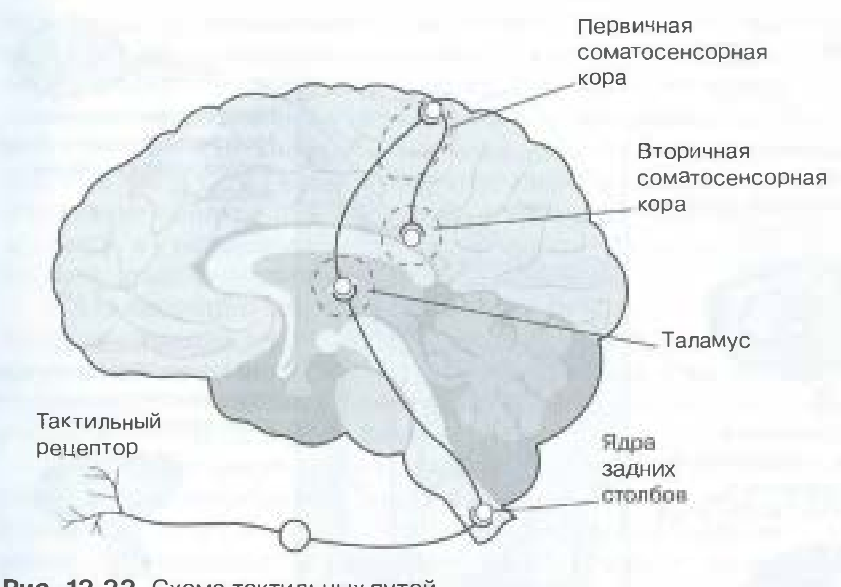


Рис. 12.22. Схема тактильных путей

ток внешней энергии, а на изменения температуры окружающей их ткани.

Тела рецепторных нейронов лежат в спинномозговых ганглиях, и их быстропроводящие аксоны оканчиваются на нейронах ядер задних столбов своей стороны (нежное ядро, клиновидное ядро) (рис. 12.22). Ядра задних столбов, лежащие на границе спинного и продолговатого мозга, посылают восходящие аксоны, которые перекрещиваются и образуют медиальную петлю, идущую в таламус. Из таламуса (задневентральные ядра) информация поступает в IV слой первичной соматосенсорной коры. Первичная соматосенсорная кора включает в себя поля 3а, 3б, 1 и 2 по Бродману, и в каждом находится представительство части противоположной поверхности тела. Размер представительства пропорционален плотности рецепторов в соответствующем участке кожи. Нейроны первичной коры реагируют тем сложнее, чем ближе они расположены к задним отделам теменной коры. Из первичной коры информация передается во вторичную соматосенсорную кору, расположенную на боковой стенке сильвиевой борозды и отвечающую за узнавание объектов при ощупывании, а проекция первичной соматосенсорной коры на заднюю теменную кору необходима для оценки значимости тактильного воздействия (см. рис. 12.22).

12.2.7. Висцеральная чувствительность. Боль

К висцеральной чувствительности относят функциональную чувствительность и болевые ощущения.

Функциональная чувствительность обеспечивает сбор информации о состоянии внутренних органов и их физиологических показателях: о химическом составе плазмы крови (хеморецепторы), об артериальном давлении крови (барорецепторы русла крови). Эта информация передается главным образом по волокнам парасимпатических нервов и не всегда может быть оценена субъективно.

Боль представляет собой неприятные ощущения, которые возникают при повреждении организма или при угрозе такого повреждения из-за сильного воздействия или болезни. До сего времени не все специалисты относят боль к системе органов чувств. Еще Аристотель, например, считал, что человек обладает пятью видами ощущений: зрением, слухом, обонянием, вкусом и осязанием, а боль он назвал «страстью» души.

Боль возникает при повреждении тканей и чаще всего пропорциональна степени этого повреждения. Говоря о рецепторах, улавливающих воздействие, вызывающее боль, правильнее будет называть их ноцицепторами (рецепторами повреждений), а болевую чувствительность — ноцицептивной, так как иногда повреждение не приводит к формированию болевых ощущений, а иногда боль у человека возникает при отсутствии каких-либо значимых повреждающих воздействий.

В зависимости от источника болевых ощущений выделяют три разновидности боли.

1. Поверхностная — возникает при раздражении рецепторов кожи и слизистых оболочек.

2. Глубокая — ее источником является стимуляция рецепторов костей, суставов и мышц.

3. Висцеральная — возникает при чрезвычайных воздействиях на рецепторы внутренних органов.

Глубокую и висцеральную боль объединяют понятием *«соматическая боль»*.

Болевые рецепторы (ноцицепторы) расположены в коже, мышцах, внутренних органах, сосудах и представляют собой *свободные немиелинизированные нервные окончания*, т. е. не обладают специализированными морфологическими характеристиками. При сильном повреждающем воздействии на другие виды рецепторов (слуховые, зрительные, тактильные и т. д.) тоже возникают болевые ощущения, которые предупреждают организм о наличии опасного фактора (звукового, слухового и др.).

Болевые рецепторы (ноцицепторы) поверхностной боли располагаются в коже и слизистых оболочках, особенно их много в области губ, рта, языка, век, половых органов, а также во внутренних органах, скелетных и сердечных мышцах, стенках кровеносных сосудов. Они передают сигнал о болевом воздействии в задние рога спинного мозга. Далее сигнал переключается на вставочные нейроны или непосредственно на нейроны, входящие в спиноталамический путь. В зависимости от диаметра чувствительного волокна, чьи окончания и являются рецепторами, и чувствительности этих рецепторов различают два вида ноцицепторов. *Высокопороговые механорецепторы* возбуждаются сильными механическими воздействиями, а импульсы идут от них по слабомиелинизированным Aδ-волокнам со скоростью 5—30 м/с. Другой вид рецепторов — *полимодальные ноцицепторы* — реагирует на сильные механические, температурные (свыше 42 °С) и химические раздражители. От этого вида рецепторов информация передается в спинной мозг по немиелинизированным волокнам типа С, скорость проведения по которым 0,5—2,0 м/с.

Сигналы о боли с четкой локализацией проводятся по быстропроводящим волокнам, тогда как сигналы о слаболокализованной боли — по медленнопроводящим волокнам (типа С).

Несмотря на то что гистологически ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания, восприятие на уровне рецептора является сложным. Дело в том, что в области повреждения происходят процессы, в результате которых выделяются вещества, значимо усиливающие болевые ощущения вследствие сенсибилизации этих окончаний. К таким веществам относятся высвобождаемые при повреждении и воспалении *брадикинин*, *гистамин*, *простагландины*, *серотонин*. Кроме того, медиатор нейронов ноцицептивного пути (*вещество Р*) высвобождается в области рецептора, повышая его чувствительность к повреждающему воздействию.

В спинном мозге ноцицептивная информация передается по спиноталамическому, спиноретикулоталамическому и спиномезенцефальному трактам (рис. 12.23). На всем протяжении от рецепторных клеток и до структур головного мозга ноцицептивные пути получают синаптические входы от других соматосенсорных систем, проецирующихся на периферию; это нисходящие проекции из ствола головного мозга и собственные интернейроны заднего рога. Многие из этих интернейронов содержат *эндогенные опиоиды*, такие как эндорфины и энкефалины, которые активируют опиоидные рецепторы, существенно изменяя болевые ощущения, главным образом ослабляя их.

Сигналы о боли, имеющей четкую локализацию, проводятся по спиноталамическому тракту или спиноретикулоталамической системе (передающей информацию об аффективных компонентах боли). Однако некоторые ядра ствола, куда проецируются эти пути (например,



Рис. 12.23. Схема одного из вариантов болевых путей

большое ядро шва и голубое ядро), в свою очередь, посылают аксоны вниз к заднему рогу спинного мозга и таким образом могут участвовать в подавлении хронических болевых синдромов.

Спиноталамический путь заканчивается на задневентральном и интраламинарном ядрах таламуса, которые, в свою очередь, проецируются на множество областей коры, но в большей степени на нейроны первичной и вторичной соматосенсорной коры.

Кроме того, пути от таламических ядер следуют и в другие области больших полушарий, например, в префронтальную кору, базальные ганглии и кору островковой извилины. Поражение этих областей может изменить ощущение боли и привести не к утрате болевой чувствительности или аналгезии, а к развитию хронического болевого синдрома.

Терморецепторы и в меньшей степени ноцицепторы проецируются также на гипоталамус, который играет важную роль в терморегуляции и формировании вегетативной составляющей организма в ответ на болевое воздействие.

Боль, которую принято называть поздней, возникает с небольшой задержкой, отличается тупым характером и имеет неопределенную локализацию. Информация о поздней боли переключается на спиноталамический путь через несколько вставочных нейронов. Из

таламуса сигналы поступают в ретикулярную формацию ствола, приводя к активации коры, а также — в гипоталамус и лимбическую систему, формируя отрицательное эмоциональное состояние.

Висцеральная боль отличается от соматической тем, что многие внутренние органы слабо реагируют на небольшие местные повреждения (мозг, печень, легкие), но чувствительны к нарушениям кровоснабжения (ишемии), а полые органы — и к растяжениям и спазмам. Сигналы от ноцицепторов внутренних органов передаются по немиелинизированным волокнам, которые включены в состав симпатических нервов. Кроме того, человек с большим трудом и очень неточно определяет место возникновения висцеральной боли, и эта разновидность боли часто бывает отраженной, т. е. ощущается на поверхностных участках тела (рис. 12.24). Дело в том, что болевые пути от внутренних органов в спинном мозге конвергируют на одних и тех же интернейронах с болевыми волокнами, идущими от кожи и суставов.

Сильная боль полностью выводит человека из строя, делая его беспомощным, и даже способна привести к смертельному исходу. В последние годы стало ясно, что в организме существует противоболевая, или антиноцицептивная, система, подавляющая болевую чувствительность. Материальной основой этой системы служат *эндогенные опиоидные пептиды*. Это короткие цепочки аминокислот (чаще 5—20), конформация определенного участка которых сходна со структурой морфина и его производных. Взаимодействуя с многочисленны-

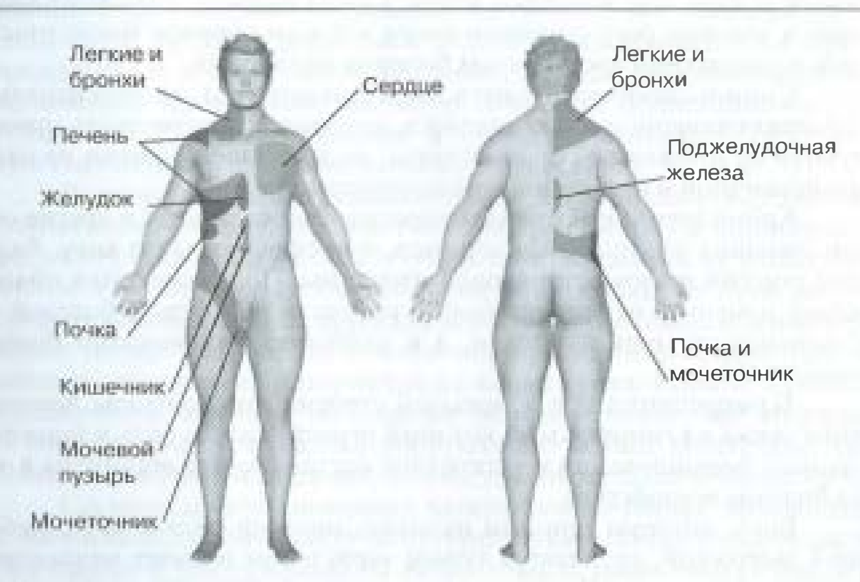


Рис. 12.24. Схема локализации отраженных болей

ми и многофункциональными опиоидными рецепторами, опиоидные пептиды вызывают торможение нейронов ноцицептивных путей, препятствуя передаче болевой информации в мозг и ослабляя субъективные болевые ощущения.

Глава 13

Эффекторные системы

Эффекторы (лат. effector — совершающий действие), или *исполнительные органы*, — это специализированные органы и ткани, которые реагируют на импульсы, передаваемые к ним по волокнам эфферентных нервов. Иногда эффекторами называются также *эффекторные нейроны* или *мотонейроны*. Из их аксонов состоят *эфферентные нервы* (лат. efferens, efferentis — выносящий). Выходя из спинного мозга в составе передних (вентральных) корешков или из продолговатого и среднего мозга в составе черепных нервов, эфферентные нервы направляются к исполнительным органам. Эффекторные нейроны (мотонейроны соматической системы и преганглионарные нейроны вегетативной системы) получают сигналы от высших отделов мозга по *эфферентным путям* — нисходящим проводящим путям ЦНС.

Эффекторные и сенсорные нервные системы едины с точки зрения их организации, хотя в эффекторных системах сигналы следуют от центра к периферии, а в сенсорных — в противоположном направлении. Те и другие системы построены иерархически, включают в себя центральный, проводниковый и периферический отделы. Деятельность клеток их периферических отделов основывается на восприятии сигналов химической, электрической и механической природы, хотя для эффекторных клеток внутренних органов и для скелетных мышц источником сигналов служат эфферентные аксоны либо гуморальные (химические) посредники, а для сенсорных клеток — окружающая их среда. Что касается проводниковых отделов, то эфферентные и афферентные пути представляют собой нейронные цепи, устроенные по единым принципам. И наконец, высшие нервные центры эффекторных и сенсорных систем практически невозможно разграничить по морфологическим признакам.

Типы исполнительных органов. Принято выделять две главные структурно-функциональные группы *исполнительных органов* —

двигательные, или моторные, органы (*мышцы*) и *секреторные* органы (*железы*). В соответствии с этим различаются два основных вида эффекторной активности: сократительная и секреторная.

Двигательные эффекторы — это *гладкие мышцы* внутренних органов, а также *поперечнополосатые мышцы* опорно-двигательного аппарата (скелетные мышцы) и сердца (миокард). Кроме того, электрические органы рыб — это двигательные эффекторы, состоящие из модифицированных мышечных клеток.

Секреторные эффекторы (железы) подразделяются на два класса.

1. *Эндокринные клетки* желез *внутренней секреции* (например, щитовидной железы) продуцируют гормоны, которые поступают в кровяное русло, регулируя органы и клетки, удаленные от места секреции. К этому же классу относятся *нейросекреторные* (нейроэндокринные) клеточные образования — видоизмененные нервные клетки, обладающие свойствами обычных нейронов (генерирование нервных импульсов, передача сигналов), но выделяющие в кровь гормоны.

2. *Экзокринные клетки* группируются в слезные, слюнные, молочные железы, железы пищеварительного тракта и др. Такая железа *внешней секреции* имеет проток, через который вырабатываемый ею продукт выводится в полость органа (например, панкреатический сок поступает в двенадцатиперстную кишку) либо во внешнюю среду (например, слезная жидкость).

Гладкие мышцы, миокард и железы действуют *непроизвольно* (*автоматически*) и контролируются *вегетативной* (*автономной*) *нервной системой.* Скелетные мышцы могут совершать как произвольные (*целенаправленные*), так и непроизвольные движения под управлением со стороны *соматической нервной системы.*

13.1. Сравнительные особенности вегетативных и соматических отделов эффекторных систем

Итак, эффекторные системы подразделяются на два отдела: вегетативные (автономные) и соматические системы.

Понятие *«вегетативная нервная система»* (лат. vegeo — возбуждаю, оживляю; термин «вегетативный» обычен по отношению к органам и функциям растений), часто используемое в отечественной физиологии, подразумевает, что этот отдел регулирует прежде всего «растительные» функции организма, поддерживает постоянство внутренней среды. Еще один вариант названия — *висцеральная нервная система* (т. е. иннервирующая внутренние, висцеральные органы). В анатомии более принято название *«автономная нервная система»*, которое подчеркивает, что ее работа обычно не находится под непосредственным контролем высших нервных центров. *Соматиче-*

ская нервная система (греч. «сома» — тело) управляет внешними реакциями, прежде всего двигательными функциями.

Вегетативная и соматическая системы, как правило, действуют согласованно, поскольку любая двигательная реакция требует вегетативного сопровождения, посредством которого обеспечивается, например, надлежащий уровень кровоснабжения работающих мышц. На уровне коры мозга нервные центры вегетативной и соматической систем по существу едины, так что наиболее явные различия между той и другой системами видны на периферическом уровне.

1. Основное морфологическое отличие вегетативной нервной системы от соматической — *двухнейронный эфферентный путь*. А именно аксоны центральных (находящихся в спинном мозге и стволе мозга) *преганглионарных вегетативных нейронов* не достигают иннервируемого органа сами, а переключаются на вынесенный за пределы ЦНС второй (*ганглионарный*, или *постганглионарный*) нейрон. Этот второй нейрон направляет на периферию свой постганглионарный аксон, уже непосредственно иннервирующий *эффектор*. (Несколько иначе организован эфферентный путь энтерального отдела — см. далее.) Клеточные тела ганглионарных нейронов собраны в особые скопления — *вегетативные* (*автономные*) *ганглии*. В ганглиях нейроны образуют сложные сети с участием других типов нейронов — афферентных (сенсорных) и вставочных (интернейронов). Таким образом, в ганглиях осуществляется первичная интегративная переработка поступающих сигналов и формируются периферические *вегетативные рефлексы*.

2. Вегетативные преганглионарные аксоны (за исключением энтеральных) выходят из трех участков ЦНС — ствола мозга, а также тораколюмбального и сакрального отделов спинного мозга, снабжая все органы и ткани. Соматические аксоны покидают спинной мозг сегментарно и перекрывают иннервацией не менее трех смежных сегментов.

3. Вегетативное управление эффекторными органами может осуществляться относительно независимо от высших отделов нервной системы. *Спинальные вегетативные рефлексы* — регуляторные реакции висцеральных органов (в большинстве своем врожденные), замыкаются при участии вегетативных нервов на уровне спинного мозга. В норме эти рефлексы контролируются вышележащими отделами ЦНС. В случае перерыва спинного мозга развивается спинальный шок — временно исчезают как соматические, так и вегетативные рефлексы. Через некоторое время (от нескольких минут у лягушки до нескольких месяцев у человека) спинной мозг начинает автономно, без участия головного мозга, выполнять ряд регуляторных вегетативных функций: восстанавливается регуляция сосудистого тонуса, рефлексы опорожнения мочевого пузыря и толстого кишечника, половые реф-

лексы. Еще одно свидетельство автономности вегетативного управления — результаты экспериментов с перерезкой вентральных корешков, после которой, несмотря на дегенерацию соматических эфферентных волокон, сохраняются вегетативные рефлексы, поскольку их эффекторный нейрон находится вне спинного мозга.

4. Если вернуться к понятию «исполнительные органы» (см. выше), то контролирующее влияние вегетативной нервной системы распространяется на гладкие мышцы, миокард и железы, а соматической нервной системы — на сократительный аппарат скелетных мышц. При рассмотрении деятельности исполнительных органов отчетливо обнаруживается такое важное различие между вегетативной и соматической нервными системами, как *непроизвольный* и *произвольный* характер влияния соответственно, а у человека — неподконтрольность и подконтрольность *сознанию* соответственно.

5. Между аксонами вегетативных и двигательных нервов существуют структурные и функциональные различия. Эфферентные миелинизированные двигательные аксоны относятся к типу А (диаметр 12—14 мкм), обладают более высокой возбудимостью и скоростью проведения потенциала действия (ПД) 70—120 м/с. В отличие от них, симпатические преганглионарные волокна имеют средний диаметр 3 мкм (тип В), хотя многие из них миелинизированы. Симпатические постганглионарные аксоны еще более тонкие и лишены миелиновой оболочки (тип С). Пре- и постганглионарные аксоны характеризуются низкой возбудимостью, низкой скоростью проведения ПД, более значительной длительностью ПД и рефрактерного периода.

6. Соматическая и вегетативная нервные системы различаются по способу передачи сигналов к своим исполнительным органам. Для соматической системы свойственна *проводниковая* передача через специализированные нейроэффекторные контакты — нервно-мышечные и межнейронные синапсы (см. главу 6), а для вегетативной системы — *объемная* передача, когда сигнал диффузно распространяется в межклеточном пространстве (см. 13.2.4).

13.2. Вегетативная (автономная) нервная система: регуляция висцеральных органов

13.2.1. Отделы вегетативной нервной системы

По структурно-функциональным основаниям вегетативную нервную систему принято подразделять на три отдела: *симпатическую*, *парасимпатическую* и *энтеральную* системы. Для первых двух свойственно наличие центрального и периферического нервного аппарата, тогда как энтеральная система находится целиком в стенках внутренних органов.

Симпатическая система — это тораколюмбальный отдел вегетативной нервной системы, поскольку ее преганглионарные нейроны лежат в грудных и верхних поясничных сегментах (T1—L3) спинного мозга. Их миелинизированные преганглионарные аксоны выходят из спинного мозга в составе передних корешков и оканчиваются синапсами на эффекторных нейронах в парных паравертебральных ганглиях рядом с позвоночником или в более отдаленных непарных превертебральных ганглиях. Паравертебральные ганглии соединены посредством нервных ветвей в симпатические стволы (цепочки), идущие по обеим сторонам позвоночника. Превертебральные ганглии (чревный, верхний и нижний брыжеечные) расположены вне этих стволов. Большинство симпатических ганглиев удалены от эффекторных органов, к ним идут относительно длинные постганглионарные аксоны. Регуляторные пути от одного и того же ганглия могут направляться к различным органам-мишеням, что определяет генерализованный характер симпатических влияний. Симпатическая система снабжает практически все органы и ткани тела человека (см. также 2.5).

Парасимпатическая система — краниосакральный отдел вегетативной нервной системы. Тела парасимпатических преганглионарных нейронов лежат в стволе мозга (в ядрах черепных нервов III, VII, IX и X) и в крестцовых сегментах S2—S4 спинного мозга. Преганглионарные аксоны (как миелинизированные, так и немиелинизированные), более длинные по сравнению с симпатическими преганглионарными аксонами, направляются к парасимпатическим ганглиям, которые находятся вблизи эффекторных органов либо непосредственно на их поверхности или в их толще. В стенках органов желудочно-кишечного тракта, в миокарде и в легких парасимпатические нейроны образуют так называемые интрамуральные ганглии.

13.2.2. Соотношение влияний симпатической и парасимпатической систем на эффекторы

Большинство исполнительных органов получает иннервацию как от симпатической, так и от парасимпатической системы. Влияние этих двух систем на один и тот же эффектор часто, но не всегда, взаимно антагонистическое. Например, активация симпатических нейронов сопровождается расширением зрачка, повышением частоты сокращений сердца, угнетением моторики кишечника, расслаблением желчного пузыря и бронхов, сокращением сфинктеров желудочно-кишечного тракта. Напротив, при активации парасимпатических нейронов происходят сужение зрачка, снижение частоты сокращений сердца, активация моторики кишечника, расслабление желчного пузыря и бронхов, сокращение сфинктеров желудочно-кишечного тракта. Однако точнее сказать, что эти две системы регулируют висцеральные функ-

ции, действуя координированно, т. е. иногда реципрокно, а иногда синергично — по обстоятельствам.

Общий характер симпатического и парасимпатического влияний в существенной мере определяется анатомической организацией той и другой системы (см. выше, а также 2.5). Симпатическая система имеет тенденцию активироваться как единое целое, вызывая диффузные, генерализованные реакции с вовлечением многих эффекторов. Это типично для ситуаций, когда организм должен мобилизоваться для борьбы или бегства, чтобы спастись от внезапной опасности. Тогда одновременно включаются разнообразные реакции: высвобождение гормонов из надпочечников, повышение сердечного ритма и артериального давления, расширение бронхов, активация метаболизма глюкозы, сужение кожных и висцеральных кровеносных сосудов, расширение сосудов скелетных мышц и т. д. Парасимпатическая система действует на эффекторы более избирательно, локализованно.

Многие пре- и постганглионарные нейроны (в частности, снабжающие гладкие мышцы многих органов, а также сердце) спонтанно генерируют импульсы с частотой от 0,1 до 4 Гц. Благодаря этому явлению, которое называется *тонусом покоя*, одни и те же постганглионарные симпатические сосудодвигательные нервы могут оказывать разнонаправленное влияние на свои эффекторы: усиление тонуса сопровождается сужением сосудов, а ослабление — их расширением.

13.2.3. Вегетативные (автономные) ганглии

Аксоны преганглионарных нейронов (симпатических и парасимпатических) направляются к ганглиям, которые можно рассматривать как вегетативные нервные центры, вынесенные на периферию. Такой ганглий — не просто передаточная станция, а локальная система, регулируемая нервными и гормональными входными сигналами и интегрирующая воздействия длительностью от миллисекунд до минут. Число эффекторных нейронов в составе ганглия больше, чем число преганглионарных аксонов. Так, в верхнем шейном симпатическом ганглии один преганглионарный аксон образует синаптические контакты более чем с сотней постганглионарных эффекторных нейронов, а на одном нейроне могут оканчиваться разветвления нескольких преганглионарных аксонов.

Основным нейромедиатором при передаче сигналов с симпатических и парасимпатических преганглионарных нейронов на эффекторные ганглионарные (постганглионарные) нейроны является АцХ — то же вещество, которое опосредует передачу возбуждения от двигательных аксонов к волокнам скелетных мышц (см. главу 6). Однако передача в межнейронных синапсах вегетативных ганглиев организована значительно сложнее, чем в нервно-мышечных синапсах. Уча-

ствуют АцХ-рецепторы двух типов, никотиновые и мускариновые (н- и м-рецепторы соответственно). Терминали преганглионарных аксонов высвобождают не только АцХ, но и нейропептиды — вещество Р, энкефалины, нейротензин, соматостатин, люлиберин (см. 7.5.6). Наряду с эффекторными нейронами в ганглиях присутствуют катехоламинергические интернейроны — так называемые SIF-клетки, т. е. малые интенсивно флуоресцирующие клетки (SIF — small intensely fluorescent), которые выделяют в качестве нейромодуляторов норадреналин и дофамин. Тип высвобождаемого медиатора зависит от частоты эфферентных импульсов.

Примером служит симпатический ганглий лягушки, где в одном и том же ганглионарном нейроне наблюдаются несколько видов синаптических потенциалов (эти ставшие классическими данные были получены в 1960—1980-х гг. С. Куффлером с сотрудниками). В ответ на одиночный пресинаптический импульс, поступающий от преганглионарного аксона, в ганглионарном нейроне возникает *быстрый ВПСП* (10—20 мс), который обусловлен высвобождением АцХ, взаимодействующего с постсинаптическими н-рецепторами. При ритмической пресинаптической стимуляции (~10—20 Гц в течение нескольких секунд) за быстрым ВПСП следует *медленный ТПСП* (~2 с), затем *медленный ВПСП* (~10 с) и, наконец, *поздний медленный ВПСП* (длительность несколько минут). Медленный ТПСП интерпретируется как реакция на катехоламины, выделяемые особыми интернейронами — SIF-клетками. Медленный ВПСП обусловлен снижением проводимости калиевых м-каналов. Эти каналы вносят существенный вклад в калиевую проводимость при потенциале покоя. При активации м-рецепторов они закрываются; возникает нарушение существующего при потенциале покоя баланса между входом K^+ и выходом Na^+, так что клетка деполяризуется. Поздний медленный ВПСП, тоже ассоциируемый с закрыванием м-каналов, вызван высвобождением нейропептида *люлиберин*а (см. 7.5.6) из пептидергических окончаний, принадлежащих еще одному преганглионарному аксону — в дополнение к тому, который обеспечивает генерирование быстрого ВПСП и медленного ВПСП.

13.2.4. Передача сигналов от постганглионарных нейронов к эффекторам

В отличие от соматических двигательных нервов скелетных мышц, аксоны вегетативных ганглиев, идущие к гладким мышцам, не образуют типичных нервно-мышечных синапсов. Подходя к мышце, аксон интенсивно ветвится. На каждой ветви находится ряд варикозных расширений, содержащих синаптические пузырьки с нейромедиатором. Расширения одного и того же аксона часто располагаются вдоль не-

скольких мышечных клеток. В то же время одна мышечная клетка может снабжаться ветвями постганглионарных аксонов как симпатических, так и парасимпатических нейронов. В ответ на поступающий нервный импульс из варикозных расширений высвобождается нейромедиатор. При этом нейромедиатор от одного аксона может воздействовать сразу на несколько мышечных клеток, а одна клетка может подвергаться влиянию нейромедиаторов от более чем одного нейрона. Реакции клеток на нейромедиатор зависят от степени приближенности нервных окончаний. В мышечных клетках, с которыми нервные окончания образуют прямые контакты, развиваются градуальные постсинаптические потенциалы (ПостСП), однако для генерирования потенциалов действия (ПД) необходимо, чтобы амплитуда ПостСП превысила пороговый уровень. Поскольку мышечные клетки соединены друг с другом нексусами — плотными контактами с низким электрическим сопротивлением, ПостСП и ПД электротонически передаются от клетки к клетке. ПД вызывают волну возбуждения, которая распространяется по всей ткани гладкой мышцы. Некоторые нейромедиаторы усиливают мышечное сокращение, тогда как другие ослабляют его. Таким образом, в отличие от скелетной мышцы, получающей от своих мотонейронов только возбуждающие синаптические входы, гладкая мышца при поступлении нервных импульсов может либо усиливать, либо ослаблять сокращение. Скелетные мышцы позвоночных не имеют специальной вегетативной иннервации. Адреналин и норадреналин, выделяемые из свободных окончаний вегетативных нервов, поступают к нервно-мышечным синапсам и мышечным волокнам путем диффузии. Аналогичным способом может происходить передача сигнала от вегетативных нервов к секреторным клеткам.

Многие типы желез у высших многоклеточных организмов не имеют непосредственной иннервации. Их секреторная активность регулируется циркулирующими в крови факторами, источниками которых могут быть отдаленные нейросекреторные клетки, другие железы либо органы-мишени. Примером может служить регуляция синтеза и секреции гормонов щитовидной железы, осуществляемая нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системой.

Симпатические постганглионарные аксоны обычно высвобождают норадреналин (НА), который вызывает возбуждение или торможение эффекторных клеток в зависимости от типа адренорецепторов (см. главу 7). На клетках-мишенях находятся метаботропные адренорецепторы α- либо β-типа, принадлежащие к подтипам 1α, 2α либо 1β, 2β. 1α-Рецепторы являются постсинаптическими, тогда как 2α-рецепторы — пресинаптическим и либо постсинаптическими. Пресинаптические рецепторы — это ауторецепторы; обычно они подавляют высвобождение нейромедиатора. Влияние 1α-рецепторов опосредуется активацией системы инозитолтрифосфат–диацилглицерол,

а при взаимодействии нейромедиатора с 2α-рецепторами активации G-белка приводит к снижению синтеза цАМФ.

β-Рецепторы сопряжены с G-белком, активация которого стимулирует аденилатциклазную реакцию, увеличивающую внутриклеточное содержание цАМФ. Этот процесс лимитируется накоплением гуанозиндифосфата. На β-рецепторы антагонистически действует активация α-рецепторов.

Наряду с НА из симпатических постганглионарных аксонов высвобождаются пурины (АТФ) и нейропептиды. НА вместе с соматостатином высвобождается из симпатических окончаний в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Терминали симпатических нервных окончаний на гладких мышечных волокнах стенок репродуктивных органов высвобождают АТФ в качестве основного нейромедиатора, а котрансмиттерами являются НА и нейропептид Y.

Медиатором в окончаниях симпатических постганглионарных аксонов на клетках потовых желез и кровеносных сосудов скелетных мышц служит не норадреналин, а АцХ, взаимодействующий с рецепторами м-типа. Из симпатических окончаний в потовых железах высвобождаются не только АцХ, но и нейропептиды (вазоактивный интестинальный полипептид — ВИП и пептид, кодируемый геном кальцитонина — CGRP, calcitonin-gene-related peptide).

Парасимпатические постганглионарные аксоны. Основным нейромедиатором в их окончаниях является АцХ, взаимодействующий в органах-мишенях с мускариновыми рецепторами по крайней мере двух подтипов — м1 и м2. Парасимпатические аксоны, иннервирующие слюнные железы, при низкочастотной стимуляции секретируют АцХ, а при высокочастотной — ВИП.

13.2.5. Энтеральная и другие внутриорганные системы

Этот отдел автономной нервной системы выделен на основании его особых морфологических и функциональных характеристик. Термин «энтеральная система» был введен в 1921 г. Д. Лэнгли для обозначения интрамуральной нервной системы кишечника (от греч. enteron — кишка). В отличие от симпатической и парасимпатической систем, энтеральная система лишена центрального звена, функционально более независима, целиком расположена на периферии — в стенках ЖКТ. У человека она содержит порядка 10^8 нервных клеток (примерно столько же, сколько в спинном мозге), в том числе афферентные, вставочные и моторные нейроны. Эффекторные структуры ЖКТ разнообразны — гладкие мышцы, эпителий, кровеносные сосуды, эндокринные клетки.

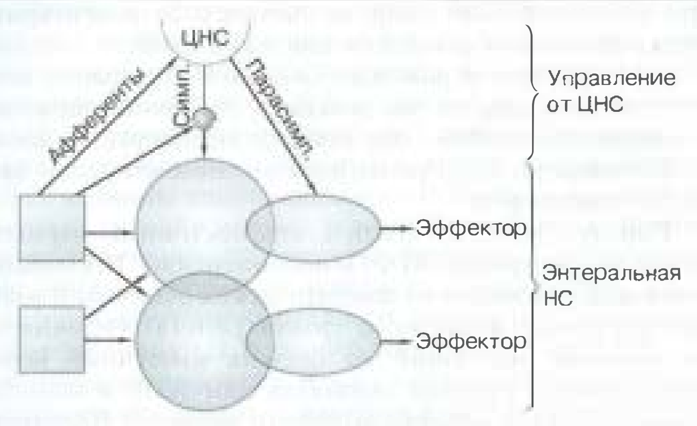


Рис. 13.1. Схема организации энтеральной нервной системы с управляющими ее деятельностью экстраорганными симпатическими и парасимпатическими путями. Обозначения: прямоугольник — сенсорный (афферентный) нейрон, круг — интернейрон, овал — мотонейрон

Клеточные тела большинства энтеральных нейронов сосредоточены в *миентеральных* (межмышечных) *сплетениях*, располагающихся между продольным и кольцевым мышечными слоями кишечника, и в *подслизистых сплетениях* — под слизистой оболочкой кишечника. Межмышечное сплетение регулирует моторику ЖКТ. Эта нейронная сеть настолько развита, что может *автономно* обеспечивать моторику препарата кишки, полностью выделенного из организма. Тем не менее для нормальной деятельности необходимы входы от симпатических преганглионарных нейронов и регулирующее влияние ЦНС. Подслизистое сплетение контролирует транспорт ионов и воды в эпителии кишечника и секреторную функцию желез. Сплетения этих двух видов связаны между собой, так что их функции скоординированы.

Функциональная организация энтеральной системы схематически представлена на рисунке 13.1. Интегративная деятельность энтеральной системы складывается из сенсомоторных программ регуляции и координации эффекторных структур. Программы обеспечиваются сенсорными нейронами, интернейронами и мотонейронами, а также возбуждающими и тормозными связями между ними. Внутриорганные нейронные контуры очень сложны. На их автономную активность оказывает регулирующее влияние ЦНС через экстраорганные эфферентные нервы. При этом ЦНС осуществляет стратегическое управление, модулируя программы, заложенные в нейронных контурах, и выполнение этих программ.

В интрамуральных нейронах обнаружено около 10 различных медиаторных веществ. Возбуждающие мотонейроны выделяют из своих пресинаптических окончаний вещество Р и АцХ, а тормозные — динорфин и ВИП.

Деятельность энтеральной системы модулируется симпатической системой. Симпатические постганглионарные норадренергические нейроны угнетают моторику кишечника. Другие функции кишечника регулируются симпатическими постганглионарными нейронами, высвобождающими норадреналин (НА) и нейропептид Y (регуляция кровотока), НА и соматостатин (регуляция секреторной активности желез). Парасимпатические преганглионарные аксоны переключаются в энтеральной системе на возбуждающих мотонейронах, которые вызывают сокращение гладких мышц, и на тормозных мотонейронах.

В рамках концепции, разработанной А. Д. Ноздрачевым (см. главу 2), энтеральная система составляет часть *метасимпатической нервной системы*, в состав которой включены также кардиальная, респираторная и другие внутриорганные системы в соответствии с их иннервационными территориями.

13.2.6. Представительства вегетативной нервной системы в головном мозге

Преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны получают сигналы, которые формируются в результате интегративных процессов, протекающих в различных отделах ЦНС, вплоть до коры больших полушарий. Наиболее очевидны связи вегетативной нервной системы со структурами ствола мозга и гипоталамуса.

Стволовые вегетативные центры находятся в продолговатом мозге (ростральный вентролатеральный отдел, ядра шва и соседствующая часть вентромедиального отдела) и в области варолиевого моста. В данном случае понятие «центр» является скорее функциональным, чем морфологическим, поскольку речь идет о небольших группах нейронов (не обязательно располагающихся вместе), которые управляют какой-либо определенной функцией. Стволовые и гипоталамические центры оказывают возбуждающие и тормозные нисходящие влияния на симпатические и парасимпатические образования спинного мозга. Эти центры осуществляют интеграцию спинномозговых систем, координирующих такие вегетативные функции, как регуляция температуры тела, артериального давления, мочеиспускания и дефекации, репродуктивных функций и т. д.

От рострального вентролатерального отдела спускаются адренергические пути, от ядер шва — серотонинергические, от паравентрикулярных ядер гипоталамуса — пептидергические (высвобождающие ва-

зопрессин и окситоцин). Эти пути оканчиваются на преганглионарных нейронах или интернейронах.

Помимо гипоталамуса в вегетативной регуляции участвуют и другие структуры переднего мозга: центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски, различные области коры больших полушарий. Эти высшие интегративные центры получают информацию от висцеральных органов через восходящую систему: ядро одиночного тракта, парабрахиальное ядро, околоводопроводное серое вещество и гипоталамус. Совокупность структур лимбической системы, обеспечивающих соматовисцеральную интеграцию, получила название «висцеральный мозг».

13.3. Соматическая нервная система: регуляция опорно-двигательного аппарата

13.3.1. Исполнительные органы и основные категории движений

Исполнительными периферическими органами соматических эффекторных систем являются скелетные мышцы. Запуск и регуляцию работы скелетных мышц осуществляют двигательные нервные центры. Они должны обеспечивать такую степень возбуждения и торможения мотонейронов, чтобы в результате мышечных сокращений происходили движения в соответствии с потребностями организма.

Назовем основные категории движений: *произвольные* и *непроизвольные*, *рефлекторные* и *запрограммированные* (т. е. автоматические, см. далее), наконец, *позные* (определяющие поддержание либо изменение положения тела в пространстве) и *локомоторные* (*целенаправленные* передвижения во внешней среде). Точное выполнение движений возможно только при адекватной позе, т. е. правильном исходном положении туловища и конечностей. Таким образом, одна из важнейших функций двигательных нервных центров — это *регуляция соотношения позы и движений*.

13.3.2. Рефлексы и автоматические программы

Рефлекторные движения

В книге «Рефлексы головного мозга» (1863) И. М. Сеченов рассматривал в качестве элементарной единицы двигательного поведения *рефлекс* — стереотипную целенаправленную реакцию организма на стимул (сам термин появился еще в XIX в.). Рефлексы бывают врожденные и приобретенные в течение жизни. И. П. Павлов обозначил

их как *безусловные* и *условные* соответственно. Все рефлексы исчезают при разрушении спинного мозга, поскольку именно на спинальном уровне замыкаются простые *рефлекторные дуги* (см. также 1.4).

Рефлекторное движение происходит в результате «отражения» спинным мозгом сенсорного стимула, воспринимаемого проприоцепторами мышц, суставов и кожи. При этом надо учитывать, что наряду с рефлекторными дугами, ограниченными одним или несколькими сегментами спинного мозга, есть восходящие и нисходящие *межсегментарные рефлекторные пути*. В них участвуют интернейроны — *проприоспинальные нейроны*, тела которых лежат в сером веществе спинного мозга, а аксоны поднимаются или спускаются на различные расстояния в составе *проприоспинальных трактов* белого вещества, не покидая спинной мозг. К проприоспинальным нейронам относится большинство нервных клеток спинного мозга. Некоторые из них входят в состав независимых функциональных групп, ответственных за выполнение автоматических движений (автоматических программ спинного мозга).

Деятельность рефлекторных дуг специфически модулируется другими спинномозговыми либо вышележащими центрами. Согласно расширенному пониманию, *спинальный рефлекс* — это вызываемое сигналами от спинальных афферентов изменение нейронной активности, запускающее либо подавляющее движения. Такие рефлексы составляют набор элементарных позных и двигательных программ, которые подвержены модификациям в широком диапазоне, интегрируясь в преднамеренное движение.

Запрограммированные (автоматические) движения

У спинальных больных — людей с полным нарушением проводимости (перерывом) спинного мозга вследствие его повреждения — постепенно восстанавливаются многие неосознаваемые действия, совершаемые благодаря простым рефлексам. Очевидно, для этих рефлексов не требуется поступление сигналов по нисходящим путям из головного мозга. У децеребрированных животных, с отключением всех сенсорных входов спинного мозга путем перерезки дорсальных корешков, сохраняется дыхание — циклический процесс, контролируемый нервной системой и в отсутствие внешних стимулов. Эти животные способны также к циклическим движениям (локомоции, почесыванию), для выполнения которых требуется только начальный запуск каким-либо раздражителем.

Подобные наблюдения способствовали развитию представлений о *программной организации ЦНС* — о том, что движения регулируются не столько рефлексами, сколько программами. В спинном мозге и стволе мозга находятся интернейроны, играющие роль *центральных генераторов ритма*. На уровне исполнительных органов (скелетных

мышц) центральные ритмы реализуются в виде так называемых *комплексов фиксированных действий* — инстинктивных стереотипных актов, характерных для конкретного вида животных. В отличие от рефлексов, фиксированные действия могут возникать спонтанно, в отсутствие явных стимулов, т. е. благодаря внутренним, *центральным программам* — командам, часто предопределенным генетически. Организм может использовать нужные программы без участия высших нервных центров в разработке деталей их выполнения.

Клеточные механизмы центральных программ

Командные выходные сигналы могут быть основаны на нейронных процессах двух типов: 1) ритмические изменения возбудимости *нейронов-водителей ритма* (*пейсмекеров*); 2) синаптические взаимодействия между клетками, обусловленные особой организацией нейронных сетей. В первом случае ритмическая активность пейсмекерных нейронов генерируется благодаря осцилляциям мембранного потенциала, зависящим от соотношения между входом Ca^{2+} в клетку и открыванием Ca^{2+}-активируемых K^{+}-каналов. Во втором случае между группами нейронов существуют двусторонние тормозные связи, так что активность одной группы приводит к подавлению активности другой.

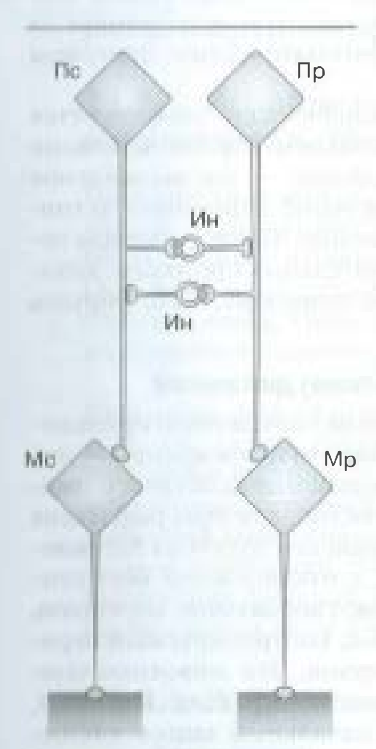


Рис. 13.2. Схема нейронного механизма, обеспечивающего согласованные действия мышц-антагонистов (пояснения в тексте)

Эти два механизма могут работать совместно, создавая разнообразные паттерны ритмической активности. На рисунке 13.2 показана предположительная схема генератора ритма, обеспечивающего согласованные действия мышц-антагонистов при *локомоции*. Два пейсмекерных нейрона, пейсмекеры сгибателей (Пс) и разгибателей (Пр), генерируют спонтанные ритмические разряды, посылая их к мотонейронам мышц-сгибателей и разгибателей (Мс и Мр) соответственно. При этом Пс и Пр через посредство тормозных интернейронов (Ин) взаимно тормозят друг друга, так что их разряды поступают к Мс и Мр в противофазе. Иначе говоря, Мс и Мр действуют реципрокно. Таким образом, в приведенном примере центральный ритм формируется в результате активности пейсмекерных нейронов при наличии определенной организации межнейронных связей.

Влияние обратных сенсорных связей на реализацию центральных программ

Как упоминалось выше, многие движения высших позвоночных сохраняются и после деафферентации спинного мозга. Еще легче наблюдать аналогичное явление на лишенных сенсорного притока препаратах нервной системы представителей беспозвоночных (например, насекомых) и низших позвоночных. Для некоторых движений не требуется сенсорная импульсация и в условиях нормальной деятельности целостного организма. Например, во время пения птиц движения мышц чередуются с такой высокой скоростью, что для реализации обратной связи от рецепторов просто нет времени.

Вместе с тем прекращение обратной сенсорной связи, особенно у высших позвоночных, ведет к нарушению точности движений (например, становится нечетким почерк), ухудшению способности обучаться новым двигательным навыкам. Сенсорная сигнализация выполняет важную задачу, адаптируя выполнение текущих двигательных программ к изменяющимся условиям деятельности. Практически все выходные команды выверяются и модулируются механизмами *обратной связи*, которые составляют важнейший элемент универсальной системы управления. Сенсорный контроль присутствует на каждом уровне эффекторной системы, причем обратные связи могут быть отрицательными или положительными.

Итак, наиболее продуктивным подходом к объяснению сложных двигательных актов следует признать сочетание обеих концепций — рефлекторной и программной; кроме того, важно учитывать, что в естественных ситуациях на осуществление центральных программ оказывают влияние обратные сенсорные связи.

13.3.3. Общая организация двигательного управления

Структуры, обеспечивающие регуляцию позы и движений (*двигательные центры*), распределены по всей ЦНС — от коры больших полушарий до спинного мозга включительно. Система управления движениями организована по *иерархическому принципу*: на более низких уровнях заложены более простые программы управления; простые элементы интегрируются в сложные нейронные комплексы; нижележащие центры подчинены вышележащим.

Упрощенную схему двигательной нервной системы можно представить в виде трех последовательных уровней: *кора больших полушарий*, *ствол мозга*, *спинной мозг*. Кора мозга определяет программы сложных поведенческих актов, ствол мозга — программы отдельных

цельных движений, спинной мозг — программы элементов основных движений. Это означает, что кора мозга включает в нужное время и в нужном направлении программы движений, заложенные в стволе мозга; стволовые структуры контролируют поддержание позы и ее координацию с целенаправленными движениями; интернейроны ствола и спинного мозга являются генераторами центральных ритмов (т. е. координированных движений — локомоторных, дыхательных). На уровне мотонейронов спинного мозга замыкаются простые рефлексы, не требующие участия высших центров. Наряду с последовательными путями (кора мозга — ствол — спинной мозг), которые обеспечивают в основном врожденные, преимущественно позные (т. е. стереотипные) движения, от коры к спинному мозгу следуют обходные, *параллельные пути* для прямого управления более сложными, нестереотипными приобретенными движениями. Такие обходные пути способствуют повышению пластичности и более широким возможностям обработки информации в общей системе регуляции движений.

Реализацию программ, заложенных на двух верхних уровнях, корректируют *базальные ганглии*, посылающие информацию в кору мозга, и *мозжечок*, который связан как с корой, так и со стволом мозга. Эти структуры сами по себе не вызывают двигательной активности, их роль заключается в уточнении движений перед их началом или в процессе выполнения (см. далее). Следовательно, с функциональных позиций к высшим уровням двигательного управления относится не только кора мозга, но все супраспинальные центры (в том числе базальные ганглии и мозжечок), участвующие в двигательной регуляции.

При построении более подробной схемы иерархической организации двигательного управления высший уровень занимают распределенные системы (кора мозга, подкорковые мотивационные центры, мозжечок, базальные ганглии), средний уровень — проекционные зоны (моторные зоны коры, ядра ствола) и, наконец, — выход (мотонейроны спинного мозга) (рис. 13.3). От проекционных зон к мотонейронам идут также прямые обходные пути.

На каждом уровне двигательной системы действуют *обратные связи* (положительные или отрицательные). Некоторые из них осуществляются по сенсорным каналам, т. е. посредством поступления с периферии в центр данных о реакции на двигательный сигнал. Сенсорные сигналы, в свою очередь, подвержены влиянию двигательных путей. Кроме того, двигательные пути не только передают команды к мотонейронам, но и направляют копии этих команд (так называемые *копии эфферентации*) к вышележащим центрам (см. рис. 13.3). Благодаря обратным связям высшие центры получают сведения о деятельности низших центров.



Рис. 13.3. Схема иерархической организации систем двигательного управления

В рамках каждого иерархического уровня двигательные центры осуществляют партнерские взаимодействия. Примером может служить кортикокортикальная обработка информации, происходящая благодаря связям между ассоциативной, премоторной, моторной и сенсорной зонами коры. Кроме того, обширные кортикокортикальные петли проходят через внекорковые структуры — через ядра моста и мозжечок, а также через базальные ганглии.

13.3.4. Двигательные системы спинного мозга

13.3.4.1. Основные элементы. Общий конечный путь

В спинном мозге находятся основные элементы двигательного аппарата: мотонейроны, иннервирующие скелетные мышцы; простые нейронные сети, составляющие структурную основу тех ритмов и программ активности, которым подчинены мотонейроны; элементарные рефлекторные пути с их сенсорными входами.

Рефлексы, осуществляемые на уровне мотонейронов спинного мозга, — это простые, относительно стереотипные двигательные реакции на специфичный стимул.

Индивидуальный α-мотонейрон, аксон которого иннервирует группу мышечных волокон, образует вместе с этой группой *двигательную единицу*, деятельность которой считается элементарным компонентом движения. Количественный состав двигательных единиц различен — от нескольких волокон в мышцах, обеспечивающих мелкую моторику, до нескольких тысяч волокон в проксимальных мышцах конечностей.

α-Мотонейроны спинного мозга составляют «общий конечный путь» (понятие введено Ч. Шеррингтоном) двигательного отдела нервной системы. На них конвергируют нервные импульсы, участвующие в целенаправленных движениях и в поддержании позы. Каждый α-мотонейрон получает в среднем до нескольких тысяч синаптических входов. Одни входы передают команды от высших двигательных центров, через другие входы (афферентные волокна группы Ia — см. далее) поступает сенсорная информация с периферии. Одиночный ПД, поступающий к α-мотонейрону по индивидуальному волокну афферента Ia, вызывает ВПСП небольшой амплитуды, который не может привести в мотонейроне к распространяющемуся возбуждению. Однако подобный эффект возникает за счет временной суммации ВПСП при ритмической афферентной активности, а также благодаря пространственной суммации ВПСП при одновременной активации многих синаптических входов. В результате α-мотонейроны вовлекаются в активность. Первыми активируются мотонейроны малого размера с тонкими аксонами, иннервирующие небольшое число мышечных волокон. Затем включаются крупные мотонейроны, активность которых приводит к сильному мышечному сокращению. Соотношение между последовательностью вовлечения мотонейронов и их размерами получило известность как *принцип размера*. Это объясняется зависимостью генерирования импульса в клетке от ее размеров, а именно падение потенциала, вызываемое синаптическим током, тем больше, чем выше входное сопротивление, которое, в свою очередь, обратно пропорционально радиусу клетки. Отсюда следует, что при одинаковом входном сигнале вероятность генерирования ПД выше в мелких нейронах, чем в крупных. Описанные закономерности имеют значение для координации движений.

13.3.4.2. Спинальные рефлексы

Функционально значимые спинальные рефлексы активируются сигналами от *рецепторов растяжения* — мышечных веретен и сухожильных органов.

Мышечные веретена

Мышечное веретено — это сенсорное образование в виде пучка из 8—10 так называемых *интрафузальных волокон*, который окружен соединительнотканной капсулой (рис. 13.4). Интрафузальные волокна гораздо тоньше и короче (диаметр ~ 100 мкм, длина до 10 мм), чем *экстрафузальные волокна*, которые составляют основную массу скелетной мышцы и обеспечивают ее сократительную активность. Существуют два типа интрафузальных волокон: с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой. *Волокна с ядерной сумкой* более крупные, а их ядра плотно упакованы в средней части волокна. В *волокнах с ядерной цепочкой* ядра расположены в один ряд.

Интрафузальные волокна посылают в спинной мозг сенсорные сигналы по афферентным аксонам двух типов. *Афференты группы Ia* (диаметр 12—20 мкм, скорость проведения 72—120 м/с) образуют *первичные окончания*, спирально обвивающие среднюю (экваториальную) часть интрафузальных волокон обоих типов. Один афферент Ia посылает сенсорные сигналы к ~300 α-мотонейронам — практически ко всем, иннервирующим данную мышцу. Более тонкие *афференты группы II* (диаметр 4—12 мкм, скорость проведения 36—72 м/с) формируют *вторичные окончания* на волокнах с ядерной цепочкой.

Импульсная активность в афферентных аксонах зависит от степени механического растяжения афферентных окончаний на интрафузальных волокнах. Мышечные веретена расположены параллельно экстрафузальным мышечным волокнам и каждым своим концом прикреплены к соединительнотканной оболочке (перимизию) пучка экстрафузальных волокон внутри мышцы. Следовательно, при изменени-

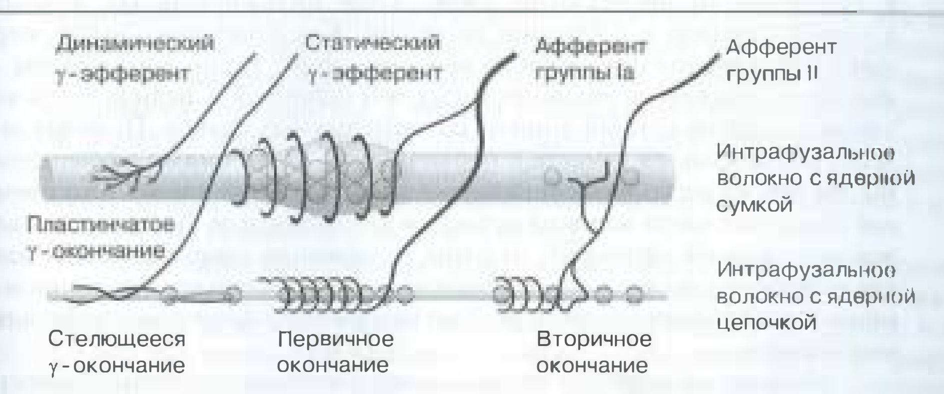


Рис. 13.4. Схема сенсорной (афференты групп Ia и II) и двигательной (динамические и статические α-эфференты) иннервации интрафузальных волокон

ях длины мышцы изменяется и длина мышечных веретен. При мышечном сокращении степень растяжения афферентного нервного окончания уменьшается и частота импульсного разряда в афферентном аксоне падает. Растяжение мышцы сопровождается увеличением длины мышечных веретен; их сенсорные окончания растягиваются, что приводит к повышению частоты афферентного разряда. Такое явление называется *статическим ответом* афферентов мышечного веретена. Однако первичные и вторичные окончания отвечают на растяжение по-разному. Первичные окончания чувствительны и к степени растяжения, и к его скорости, тогда как вторичные окончания реагируют преимущественно на величину растяжения. Эти различия определяют характер активности окончаний двух типов. Частота разряда первичных окончаний достигает максимума во время растяжения мышцы, а при расслаблении частота падает до стабильного уровня либо разряд прекращается. Такого типа реакция называется *динамическим ответом* афферентных аксонов группы Ia. Постукивание по мышце (либо по ее сухожилию) или синусоидальное растяжение вызывают разряд более эффективно в первичных афферентных окончаниях, чем во вторичных. Частота разряда вторичных окончаний зависит не столько от изменений степени растяжения, сколько от уровня статического напряжения. Для афферентов группы II характерны только *статические ответы*: во время растягивания мышцы частота их импульсов относительно медленно нарастает и остается стабильной в течение всего периода постоянной длины мышцы.

Таким образом, первичные афференты передают информацию как о мышечной длине, так и о скорости ее изменения, тогда как вторичные афференты — только о длине. Эти различия определяются в основном механическими свойствами интрафузальных волокон с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой. Как отмечалось выше, первичные окончания находятся на волокнах обоих типов, а вторичные — преимущественно на волокнах с ядерной цепочкой. Средняя часть волокон с ядерной сумкой лишена сократительных белков. Поэтому она легко растягивается (вместе с первичными окончаниями афферентов Ia), но так же легко возвращается к своей исходной длине, в то время как концевые части волокна остаются удлиненными. Что касается волокон с ядерной цепочкой, то в них содержание сократительных белков однородно по всей длине волокна и, следовательно, его длина изменяется в близком соответствии с изменениями длины экстрафузальных волокон.

Мышечные веретена не только посылают афферентные (сенсорные) импульсы, но и получают эфферентные (двигательные) сигналы. Таким образом, мышечные веретена являются одновременно сенсорными и эффекторными (исполнительными) органами.

Двигательная иннервация мышечных веретен

γ-*Мотонейроны* — небольшие клетки диаметром 2—8 мкм. Они направляют к мышечным веретенам *фузимоторные аксоны* (*γ-эфференты*), которые тоньше, чем α-эфференты экстрафузальных мышечных волокон, и, значит, проводят возбуждение с меньшей скоростью. *Динамические γ-эфференты* оканчиваются на каждом интрафузальном волокне с ядерной сумкой, *статические γ-эфференты* — на волокнах с ядерной цепочкой (см. рис. 13.4).

Важно отметить, что афферентные аксоны, идущие от мышечных веретен, не оказывают прямого влияния на γ-мотонейроны; последние активируются полисинаптически через афференты сгибательных рефлексов (см. далее) на спинальном уровне, а также посредством нисходящих команд из головного мозга. Роль γ-мотонейронов заключается не в инициировании движений, а в их регуляции путем настройки чувствительности мышечных веретен.

Экспериментально показано, что при сокращении интрафузальных мышечных волокон, вызванном стимуляцией фузимоторных аксонов, усиливаются разряды в афферентах мышечных веретен. Как объяснить такую активацию сенсорных окончаний? Выше отмечалось, что при сокращении интрафузального мышечного волокна с ядерной сумкой укорачиваются только его концы, заставляя удлиняться среднюю часть, которая не способна к сокращению из-за отсутствия сократительных белков. В результате афферентные окончания, расположенные вокруг средней части волокна, растягиваются и возбуждаются. Подобный механизм очень важен для нормальной деятельности мышечных веретен, поскольку нисходящие команды от головного мозга вызывают, как правило, одновременную активацию α- и γ-мотонейронов и, следовательно, сопряженное сокращение экстрафузальных и интрафузальных мышечных волокон. Как отмечалось выше, при сокращении экстрафузальных мышечных волокон, вызванном импульсами от α-мотонейронов, степень растяжения афферентного нервного окончания уменьшается и частота импульсного разряда в афферентном аксоне падает. Однако параллельно активируется фузимоторная иннервация, которая выполняет регулирующую роль, подстраивая чувствительность рецепторов мышечных веретен в соответствии с изменениями условий деятельности мышц.

Регуляция афферентных ответов мышечных веретен может также происходить в результате предпочтительного влияния разных нисходящих путей на динамические либо на статические γ-мотонейроны. Как отмечалось выше, динамические γ-аксоны оканчиваются на интрафузальных волокнах с ядерной сумкой, а статические — на волокнах с ядерной цепочкой (см. выше). При активации динамического γ-мотонейрона усиливается динамический ответ афферентов группы Ia, а при активации статического γ-мотонейрона — статические ответы

афферентов обеих групп — Ia и II (напомним, что от мышечных веретен с ядерной цепочкой отходят афференты обоих типов) и одновременно может ослабевать динамический ответ.

Благодаря наличию собственной эфферентной иннервации мышечные веретена нельзя считать простыми датчиками длины мышцы. При растяжении мышцы, лишенной фузимоторного контроля (например, в эксперименте с блокадой γ-мотонейронов местными анестетиками), разряды мышечных афферентов могут быть такими же, как при сокращении (т. е. укорочении) мышцы, сохраняющей связь с γ-мотонейронами. Следовательно, электрическая активность мышечных веретен сама по себе не дает однозначной информации о длине мышцы; необходима поправка на фузимоторные влияния.

Рефлексы на растяжение

Миотатический рефлекс возникает, если нанести неврологическим молоточком легкий удар по коленной чашечке (т. е. по сухожилию четырехглавой мышцы бедра). Рефлекс проявляется в виде быстрого выпрямления ноги вследствие кратковременного мышечного сокращения, вызывающего разгибание коленного сустава. Ослабленная или усиленная реакция указывает на патологические изменения α-мотонейронов. Раньше эта реакция считалась сухожильным рефлексом, однако выяснилось, что ее обеспечивают мышечные веретена. Рефлексы на растяжение играют важную роль в сохранении позы, а их изменения участвуют в реализации двигательных команд, поступающих от головного мозга.

Схема рефлекторной дуги миотатического рефлекса на примере прямой мышцы бедра представлена на рисунке 13.5. Ветви афферентного аксона группы Ia от мышечного веретена моносинаптически связаны с α-мотонейроном. При достаточном уровне возбуждения мотонейрон генерирует разряд, который поступает по двигательному аксону к прямой мышце бедра и вызывает ее сокращение; в данном примере это мышца-разгибатель.

Другие ветви того же аксона Ia оканчиваются на тормозных интернейронах (на рис. 13.5 — темная клетка). Эти интернейроны образуют синапсы на α-мотонейронах, иннервирующих мышцы-антагонисты, в данном случае — мышцы-сгибатели (в том числе полусухожильную мышцу), которые соединены с подколенным сухожилием. При возбуждении тормозных интернейронов активность мышц-антагонистов угнетается. Таким образом, разряд афферентов Ia от мышечных веретен прямой мышцы бедра вызывает сокращение этой мышцы и параллельно — расслабление мышц, соединенных с подколенным сухожилием.

Следовательно, речь идет о рефлекторной дуге, которая организована по принципу *реципрокной иннервации* (термин ввел Ч. Шер-

рингтон). А именно активация конкретной группы α-мотонейронов сопряжена с торможением антагонистической группы α-мотонейронов. Этот принцип характерен для многих рефлексов, но не является единственным в регуляции движений. Двигательные команды могут также вызывать сопряженное сокращение синергистов и антагонистов. Например, при сжимании пальцев в кулак одновременно сокращаются мышцы-сгибатели и мышцы-разгибатели, фиксируя положение кисти.

Только что рассмотренный рефлекс называется *фазическим рефлексом на растяжение*. Он запускается первичными окончаниями мышечных веретен. Существует также *тонический рефлекс на растяжение*, который активируется пассивным сгибанием сустава и обычно имеет такую же схему рефлекторной дуги, как и фазический рефлекс на растяжение (см. рис. 13.5), с тем различием, что участвуют аффе-



Рис. 13.5. Схема дуги фазического рефлекса на растяжение. Интернейрон обозначен кружком (тормозный интернейрон — темный кружок), мотонейроны — ромбиками. Знаками «плюс» (+) и «минус» (–) отмечены возбуждение и торможение мотонейрона соответственно

ренты не только группы Ia, но и группы II. Многие аксоны группы II образуют моносинаптические возбуждающие синапсы на α-мотонейронах. Кроме того, считается, что афференты группы II могут усиливать рефлексы посредством подключения интернейронов. Тонические рефлексы на растяжение вносят вклад в мышечный тонус и особенно значимы для поддержания позы. В частности, у стоящего человека любое слабое сгибание коленного сустава (например, вследствие утомления) приведет к мышечному тоническому рефлексу на растяжение, который противодействует сгибанию и помогает сохранить вертикальное положение тела.

Сухожильные органы Гольджи. Обратный миотатический рефлекс

Сухожильные органы Гольджи находятся вблизи от сухожильно-мышечного соединения. Они образованы окончаниями *афферентов группы Ib* — крупных миелинизированных аксонов с такой же скоростью проведения, как у афферентов группы Ia. Эти окончания обвиваются вокруг пучков сухожильных нитей, отходящих от нескольких экстрафузальных мышечных волокон и заключенных в соединительнотканную капсулу.

В отличие от мышечных веретен, сенсорные окончания сухожильных органов расположены последовательно по отношению к экстрафузальным мышечным волокнам. Поэтому они могут активироваться как при растяжении, так и при сокращении мышцы. Однако сокращение действует эффективнее, чем растяжение, поскольку стимулом для сухожильного сенсорного аппарата является сила, развиваемая сухожилием, тогда как мышечное веретено сигнализирует о длине мышцы и скорости ее изменения.

При активации сухожильного органа возникает так называемый *обратный миотатический рефлекс*, схема рефлекторной дуги которого (на примере прямой мышцы бедра, как и для миотатического рефлекса, рассмотренного выше, см. рис. 13.5) показана на рисунке 13.6. Афферентные аксоны группы Ib, в отличие от афферентов Ia, не образуют моносинаптической связи с α-мотонейронами. В их путь включены тормозные интернейроны, подавляющие активность α-мотонейронов и возбуждающие интернейроны, которые вызывают активность α-мотонейронов мышц-антагонистов. Таким образом, по своей нейронной организации этот рефлекс противоположен миотатическому — отсюда и название «обратный». Но в функциональном отношении обратный миотатический рефлекс дополнителен рефлексу на растяжение. Это можно видеть на примере. Когда человек долго стоит неподвижно, происходит утомление прямой мышцы бедра. Прилагаемая к коленному сухожилию сила начинает уменьшаться, и сигнализация от соответствующих датчиков силы (рецепторов напряже-



Рис. 13.6. Схема дуги обратного миотатического рефлекса. Интернейроны обозначены кружками (возбуждающие — светлыми, тормозные — темными), мотонейроны — ромбиками. Знаками «плюс» (+) и «минус» (–) отмечены возбуждение и торможение мотонейронов соответственно

ния) — сухожильных органов Гольджи — снижается. Как было сказано выше, разряды афферентов Ib, связанных с тормозными интернейронами, обычно сопровождаются угнетением α-мотонейронов. Следовательно, ослабление этих афферентных разрядов ведет к противоположному эффекту — повышению возбудимости α-мотонейронов и усилению мышечных сокращений, т. е. способствует поддержанию прежней позы.

Сгибательные рефлексы

Дотронувшись до горячего предмета, человек отдергивает руку за счет *сгибательного рефлекса.* Аналогичные рефлексы возникают при болевом раздражении конечности спинального животного. Реакцию обеспечивает полисинаптическая рефлекторная дуга, которая берет начало от болевых, а также тактильных рецепторов и замыкается на

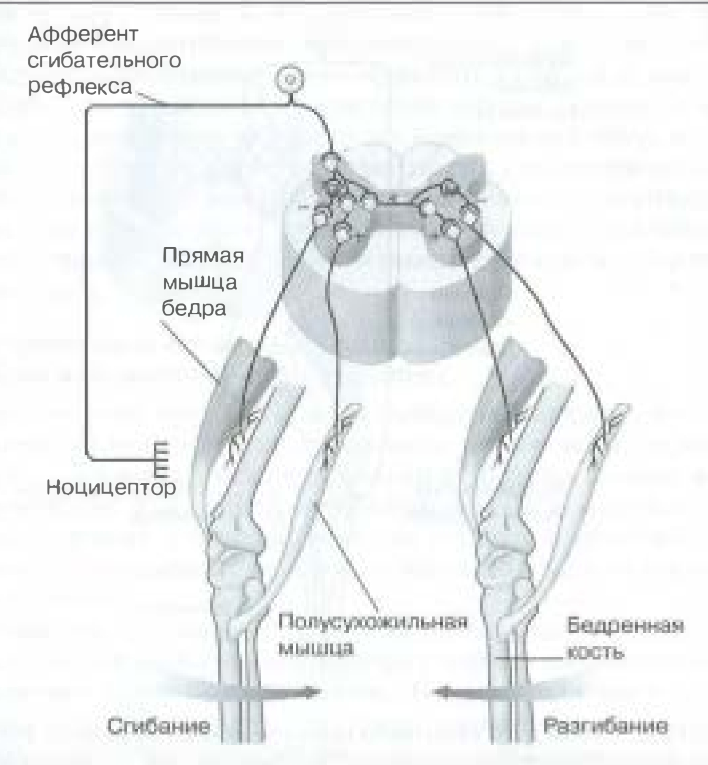


Рис. 13.7. Схема рефлекторной дуги сгибательного рефлекса. Интернейроны обозначены кружками (возбуждающие — светлыми, тормозные — темными), мотонейроны — ромбиками. Знаками «плюс» (+) и «минус» (–) отмечены возбуждение и торможение мотонейрона соответственно

уровне спинного мозга (рис. 13.7). *Афференты сгибательного рефлекса* передают разряды к возбуждающим интернейронам, которые вызывают активацию α-мотонейронов мышц-сгибателей. В то же время афферентные разряды поступают к тормозным интернейронам, подавляющим активность α-мотонейронов антагонистических мышц-разгибателей. Результирующее движение зависит от взаимодействия между степенью активации α-мотонейронов сгибателей и торможения α-мотонейронов разгибателей.

Рефлекторное сгибание задней или передней конечности часто сопровождается разгибанием контралатеральной конечности, особенно при болевом раздражении. Такой ответ называется *перекрестным разгибательным рефлексом*, поскольку сигналы ноцицептивных волокон переходят на противоположную сторону спинного мозга, запу-

ская там реакцию разгибания. Как показывает рисунок 13.7, болевое раздражение активирует на сегментарном уровне нейронную сеть из четырех рефлекторных дуг: на ипсилатеральной стороне — возбуждение сгибателей и торможение разгибателей; на контралатеральной стороне — противоположные явления.

При сгибательном рефлексе происходит значительная дивергенция сигналов первичных афферентов и интернейронных путей, благодаря чему в рефлекс отдергивания могут вовлекаться все основные суставы конечности. Сгибательный рефлекс отдергивания свойствен мышцам не только конечностей, но и других частей тела. Например, при висцеральной боли могут сокращаться мышцы груди или живота, что способствует ограничению подвижности туловища. Наряду с рефлексом отдергивания существуют и другие типы сгибательных рефлексов.

13.3.5. Нисходящие двигательные пути

Центры ствола и коры мозга осуществляют прямое управление движениями, оказывая влияние на мотонейроны спинного мозга через *нисходящие пути*. В соответствии с традиционной неврологической терминологией нисходящие двигательные пути подразделяются на *пирамидный тракт* и *экстрапирамидные пути*. Пирамидный тракт — прямой кортикоспинальный путь, соединяющий кору со спинным мозгом и проходящий через пирамиды (образования на вентральной стороне продолговатого мозга). В этом тракте участвуют (в числе прочих) аксоны пирамидных клеток V слоя передней центральной извилины коры, что иногда порождало путаницу: название «пирамидный тракт» не означает, что он начинается от пирамидных клеток коры. Остальные нисходящие пути, кроме пирамидного тракта, получили название экстрапирамидных. Такая терминология отражает принятое в клинической неврологии разграничение между заболеваниями пирамидной системы и экстрапирамидными расстройствами. Однако выяснилось, что признаки поражения пирамидной системы не обязательно объясняются только перерывом кортикоспинального тракта, а в экстрапирамидные расстройства может быть вовлечен и кортикоспинальный тракт.

Более точная с биологической точки зрения классификация нисходящих путей основывается на локализации их синаптических окончаний в спинном мозге и сопряженных с этой локализацией различий в управлении движениями конечностей и позой. По этому принципу прямые двигательные пути подразделяются на латеральные и медиальные.

Латеральные проводящие пути оканчиваются в латеральном сером веществе спинного мозга непосредственно на мотонейронах и

частично на интернейронах. Эти пути передают влияния на рефлекторные дуги тонких движений дистальных мышц конечностей, а также на позные рефлексы проксимальных мышц. Волокна *медиальных проводящих путей* образуют окончания в переднем роге на интернейронах медиальной локализации, связанных с мотонейронами осевых мышц. Следовательно, медиальные пути участвуют в поддержании равновесия и позы тела, а также в деятельности проксимальных мышц конечностей.

13.3.5.1. Латеральная система проводящих путей

Сюда относятся латеральный кортикоспинальный и кортикобульбарный тракты от обширной части коры мозга — двигательной, премоторной и дополнительной двигательной областей, а также сенсомоторной области. Примерно 80% волокон *кортикоспинального тракта* на каудальном уровне продолговатого мозга переходят на противоположную сторону и затем в составе заднего бокового канатика спускаются в виде *латерального кортикоспинального тракта*. Неперекрещенная группа аксонов продолжает следовать каудально в виде переднего (вентрального) кортикоспинального тракта, который входит в состав переднего (вентрального) канатика и рассматривается как *часть медиальной системы* путей (см. далее).

Кортикобульбарный тракт проецируется к ядрам черепных нервов и, по аналогии с латеральным и вентральным (т. е. медиальным) кортикоспинальными трактами, содержит две группы аксонов. Аксоны одной из этих групп оканчиваются контралатерально (на другой стороне мозга) в ядре лицевого нерва на мотонейронах, иннервирующих мимические мышцы нижней части лица, а также в ядре подъязычного нерва. Аксоны остальной части кортикобульбарного тракта образуют окончания на обеих сторонах мозга, подобно аксонам вентрального (медиального) кортикоспинального тракта.

К латеральной системе относится также *руброспинальный тракт* — латеральный путь от ствола мозга, точнее, от соматотопически организованного красного ядра, которое получает входы от двигательной коры и мозжечка. По-видимому, руброспинальный тракт является параллельным путем, дублируя многие функции кортикоспинального тракта. В случае повреждения того или другого пути нарушаются координированные движения рук и ног.

13.3.5.2. Медиальная система проводящих путей

К этой системе принадлежат *вентральный кортикоспинальный тракт* (см. выше) и значительная часть кортикобульбарного тракта (см. выше). Все остальные пути этой системы берут начало в стволе мозга. Это латеральный и медиальный вестибулоспинальные тракты,

ретикулоспинальные тракты моста и продолговатого мозга, тектоспинальный тракт (от крыши среднего мозга).

Латеральный вестибулоспинальный тракт выходит из соматотопически организованного латерального вестибулярного ядра, получающего сенсорные входы от полукружных каналов и отолитовых органов внутреннего уха. Тракт проходит ипсилатерально через ствол мозга, затем следует в составе переднего канатика спинного мозга к медиальной группе мотонейронов (именно по этому признаку он принадлежит к медиальной системе проводящих путей), снабжающих проксимальные (позные) мышцы. Здесь аксоны тракта образуют возбуждающие синаптические входы на мотонейронах мышц-разгибателей; при этом благодаря переключению сигналов через интернейроны обеспечивается торможение мотонейронов мышц-сгибателей. Функция этого пути — участие в изменениях позы при воздействии угловых и линейных ускорений.

Медиальный вестибулоспинальный тракт начинается в медиальном вестибулоспинальном ядре, получающем сенсорные входы от лабиринтов, преимущественно от полукружных каналов. Аксоны тракта спускаются в составе переднего канатика до шейного и среднегрудного уровней и образуют синапсы на интернейронах медиальной группы, регулируя положение головы при воздействии на нее угловых ускорений.

Ретикулоспинальный тракт моста мозга спускается в составе ипсилатерального переднего канатика и оканчивается на интернейронах медиальной группы. Его роль сходна с функцией латерального вестибулярного тракта: возбуждение мотонейронов проксимальных мышц-разгибателей, способствующее поддержанию позы.

Ретикулоспинальный тракт продолговатого мозга начинается от медиального отдела продолговатого мозга, идет в составе ипсилатерального переднебокового канатика и обеспечивает в основном торможение мотонейронов, иннервирующих проксимальные мышцы конечностей.

Тектоспинальный тракт берет начало в глубоких слоях верхнего бугорка четверохолмия. Его аксоны переходят на противоположную сторону мозга сразу под околоводопроводным серым веществом, затем спускаются в составе переднего канатика и оканчиваются в верхнем шейном сегменте спинного мозга на нейронах медиальной группы. Этот путь регулирует контралатеральные движения головы в ответ на зрительные, слуховые и соматические стимулы.

13.3.5.3. Моноаминергические пути

Отдельная группа путей от ствола в спинной мозг идентифицирована не по анатомическим основаниям, а по типу нейромедиаторов, участвующих в синаптической передаче сигналов.

Проекции норадренергических нейронов голубого пятна и голубого субъядра идут через боковые канатики, образуя тормозные синапсы на мотонейронах и интернейронах.

Серотонинергические нейроны ядер шва в продолговатом мозге посылают в спинной мозг свои аксоны. Их окончания на мотонейронах являются возбуждающими, а на интернейронах заднего рога — тормозными. По-видимому, через проекции переднего рога поступают сигналы, усиливающие двигательную активность, а через проекции заднего рога — сигналы, угнетающие паредачу ноцицептивных сигналов.

Моноаминергические пути не инициируют конкретных движений, а модулируют возбудимость нейронных цепей спинного мозга, в том числе рефлекторных дуг.

13.3.6. Роль стволовых структур мозга в управлении позой и движениями

Продолжение спинного мозга в ростральном направлении — это ствол мозга, где роль спинномозговых корешков выполняют черепные нервы. Понятие «двигательные центры ствола мозга» объединяет структуры *продолговатого мозга*, *варолиева моста* и *среднего мозга*, которые через посредство нисходящих путей оказывают влияние на позу тела, локомоцию и движения глаз. (Некоторые авторы включают в состав ствола мозга также мозжечок и промежуточный мозг.) Стволовые центры получают коллатерали от кортикоспинальных путей.

На всем протяжении ствола мозга диффузно распределены нейроны *ретикулярной формации*, занимающей положение от спинного мозга к таламусу. Ретикулоспинальные пути (см. выше) — это главная стволовая система быстрого управления сегментарным аппаратом спинного мозга при стоянии и ходьбе.

С ретикулярной формацией тесно связан комплекс вестибулярных ядер продолговатого мозга. Эта система обеспечивает несколько типов позных рефлексов, перераспределяющих механизмы мышечного тонуса таким образом, чтобы удобная поза тела сохранялась (позно-тонические рефлексы) либо, в случае отклонения от нее, восстанавливалась (рефлексы выправления позы — righting reflexes; термин иногда ошибочно переводится как «выпрямительные рефлексы»). Тонические шейные рефлексы при вытягивании или сгибании шеи возникают в ответ на сигналы от мышечных веретен без вмешательства вестибулярного аппарата. Рефлексы выправления позы активируются вестибулярным аппаратом, рецепторами растяжения шейных мышц и механорецепторами стенки тела.

Вестибулярные ядра продолговатого мозга участвуют в рефлекторной регуляции положения глаз. Во время движений головы (при поворотах, наклоне) происходят *содружественные движения глаз* — ассоциированные, или сочетанные, движения обоих глаз в одном направлении на одинаковое расстояние. Благодаря этому стабилизируется изображение зрительного объекта на сетчатке. Пример такого рода регуляции — *вестибулоокулярный рефлекс*, благодаря которому во время быстрых вращательных движений головы глаза смещаются в противоположном направлении, так что изображение удерживается на сетчатке.

Движения глаз регулируются не только вестибулярными ядрами, но и стволовыми центрами варолиева моста и среднего мозга. *Центр горизонтальных движений глаз* составляют нейроны парамедианной ретикулярной формации моста поблизости от ядра VI черепного нерва (отводящего нерва). Этот центр обеспечивает согласованные движения глаз, управляя как саккадическими (скачкообразными), так и плавными следящими движениями. Центры правой и левой половины мозга имеют возбуждающие связи на ипсилатеральной стороне с мотонейронами ядра отводящего нерва и медиальной прямой мышцы глаза, на контралатеральной стороне — с мотонейронами ядра III черепного нерва (глазодвигательного нерва), а кроме того, образуют через ретикулярную формацию тормозные связи с контралатеральным центром горизонтальных движений глаз и с интернейронами дорсального ядра шва. Высокочастотные разряды мотонейронов центра и тормозные влияния интернейронов запускаются внешними командами, в частности, от глазодвигательного фронтального поля контралатеральной премоторной области коры или от верхних бугорков четверохолмия. *Центр вертикальных движений глаз* находится в ретикулярной формации среднего мозга. Центры горизонтальных и вертикальных движений глаз получают импульсы от верхнего бугорка четверохолмия, которые обеспечивают содружественные перемещения взора.

В среднем мозге расположен центр, который считается инициатором *локомоции*. У высших позвоночных его запуск обычно происходит под влиянием произвольной активности, возникающей в коре больших полушарий. В локомоторном центре среднего мозга команды переключаются на ретикулоспинальные пути и вызывают активацию определенных цепей спинного мозга — генераторов локомоторного цикла (локомоторных программ). Для каждой конечности существует свой независимый генератор самостоятельных шагательных движений. Однако, поскольку все генераторы локомоции взаимосвязаны, движения конечностей координируются. Приток афферентных сигналов об изменениях характера опоры конечностей помогает генераторам локомоции адаптироваться к конкретным условиям.

13.3.7. Двигательные области коры больших полушарий

В коре больших полушарий выявлено несколько областей, которые, будучи частью общей иерархической системы двигательного управления, сами составляют иерархическую подсистему (рис. 13.8).

В строгом смысле слова двигательная кора (так называемая *первичная двигательная кора*, или *моторная область*) представляет собой область *корковых эфферентных зон* — участков, которые соответствуют двигательным колонкам (см. 2.3.8.1) и характеризуются наиболее низкими порогами электрических стимулов для вызова сокращений небольших мышечных групп (например, стимул сопровождается сгибанием большого пальца руки). Эти участки располагаются в определенном порядке, образуя соматотопический рисунок — «двигательный гомункулус» (термин применим к мозгу человека; схема соматотопической организации коры мозга обезьяны известна как «симиускулус»). На подобных схемах изображения частей тела пропорциональны относительным размерам областей, которые задействованы в их двигательном управлении. Так же как для соматосенсорной коры, двигательные представительства лица и кистей рук отличаются гораздо более значительными размерами по сравнению с представительствами



Рис. 13.8. Иерархическая система двигательных областей коры больших полушарий

туловища и ног. Представительство лица расположено сбоку, около латеральной борозды; кисти — медиальнее на выпуклой части коры; нижней конечности — в основном на медиальной стороне полушария. Управление осуществляется напрямую (через кортикоспинальный тракт) или через стволовые ядра — главным образом через красное ядро (кортикорубральный путь).

Область первичной двигательной коры примерно совпадает с прецентральной извилиной (включая переднюю стенку центральной борозды) и цитоархитектоническим полем 4 Бродмана.

Вторичная двигательная кора (поле 6 Бродмана) находится ростральнее первичной двигательной области. Она состоит из латеральной *премоторной области* и медиальной *дополнительной двигательной области* (в глубине коры, на медиальной стороне полушария). Двигательные ответы при раздражении поля 6 возникают только при достаточно длительной ритмической стимуляции и имеют сложный характер.

Часть премоторной области, примыкающая рострально к двигательному представительству лица, принадлежит лобным глазодвигательным полям (поле 8 по Бродману), инициирующим саккадические движения глаз. Обе области ассоциативной двигательной коры, премоторная и дополнительная, организованы соматотопически (хотя не настолько отчетливо, как первичная кора) и получают входы от соматосенсорных ассоциативных областей (задних теменных полей 5 и 7). Премоторная область регулирует движения проксимальных и осевых мышц. Ее раздражение вызывает мышечную активность только в случае высокой интенсивности стимулов. Премоторная область получает интенсивные влияния от мозжечка. При стимуляции дополнительной двигательной области возможны вокализация или сложные позные движения, например медленное перемещение контралатеральной руки вперед, назад, вверх с одновременным поворотом головы и глаз в направлении руки. Позные движения могут быть двусторонними. Иногда возникают ритмические движения. Дополнительная область связана с базальными ганглиями.

Неинвазивный метод регистрации регионального мозгового кровотока человека позволяет оценивать активность метаболических процессов в определенных областях коры и таким образом судить об участии этих областей в разных этапах осуществления движений. В первичной двигательной коре кровоток возрастает только во время выполнения движений. В дополнительной двигательной области активация метаболизма наблюдается на двух этапах — планирования действия (его подготовки) и выполнения движения. Кроме того, дополнительная двигательная область участвует в координации позы и в произвольных движениях.

Роль индивидуальных нейронов коры в управлении движениями исследуется в экспериментах на животных. При регистрации электрической активности нейронов первичной двигательной коры обезьяны во время выполнения предварительно заученных простых движений (например, сгибания кисти) обнаружено, что разряд нейронов кортикоспинального тракта предшествует началу движения. Следовательно, эти нейроны инициируют движение. Анализ импульсной активности показал, что каждый из этих нейронов вызывает моносинаптическое возбуждение определенного мотонейрона. Прослеживается соотношение между характеристиками разряда кортикоспинальных нейронов и силой мышечного сокращения (либо скоростью ее изменения). Кортикоспинальные нейроны проксимальных мышц вызывают возбуждение мотонейронов мышц-сгибателей и торможение мотонейронов мышц-разгибателей. Благодаря этому обеспечиваются изменения позы, способствующие выполнению тонких движений дистальных мышц. Что касается запуска таких движений, то он происходит в результате сигналов, которые поступают через возбуждающие связи от кортикоспинальных нейронов дистальных мышц. Индивидуальный кортикоспинальный нейрон может давать импульсный разряд перед движением любого направления. Однако движению в предпочтительном направлении предшествует более интенсивный разряд (т. е. с более высокой частотой). Все нейроны одной двигательной колонки коры обладают предпочтением к одному и тому же направлению движения. Реальное направление движения определяется командой от ансамбля кортикоспинальных нейронов с несколько различающимися дирекциональными предпочтениями.

Двигательная (моторная) кора мозга — это верхний уровень, до которого удается проследить нисходящие пути, которые с полным правом могут называться двигательными. Вместе с тем существует еще более высокий уровень, дающий входы в двигательную кору, — центральные системы коры, к которым уже неприменима идентификация «двигательные» либо «сенсорные». Это системы, где создаются «центральные программы», управляющие двигательной корой.

13.3.8. Мозжечок

Выше речь шла об отделах головного мозга, участвующих в прямом управлении движениями через нисходящие пути к мотонейронам. Наряду с этими отделами в системе двигательного управления участвуют *мозжечок* и *базальные ганглии* — структуры, которые не имеют непосредственных связей со спинным мозгом.

Расчет двигательного акта настолько сложен, что в ходе эволюционного развития у высших позвоночных появился, наряду с двигательной корой, еще один вычислительный центр — мозжечок. Это специа-

лизированное образование обеспечивает сопряжение процесса выполнения двигательной команды с механизмом обратной связи.

Мозжечок сформировался в ходе эволюции как вырост ствола мозга (точнее, моста мозга). Это прежде всего система коррекции движений, управляемых стволовыми центрами, и лишь самые эволюционно молодые отделы мозжечка связаны с корой мозга (см. выше).

Напомним (см. 2.3.5), что мозжечок состоит из срединного *червя* (эволюционно более древнего образования) и примыкающих к нему с двух сторон *полушарий*. Эти структуры покрыты серым веществом — трехслойной корой, а в их глубине в белом веществе расположены парные ядра: *зубчатое*, *пробковидное*, *шаровидное* ядра и *ядро шатра*; пробковидное и шаровидное ядра составляют промежуточное ядро. Мозжечок связан тремя парами ножек (нижними, средними и верхними) с тремя отделами ствола мозга — продолговатым мозгом, мостом и средним мозгом соответственно. Все сигналы от мозжечка проходят через ядра мозжечка.

Мозжечок не имеет прямых выходов в спинной мозг. Его электрическая стимуляция не вызывает двигательных актов. При поражении мозжечка человек не лишается способности к замыслу и планированию движений (нарушена только их точность). Таким образом, в двигательном управлении мозжечок выполняет не инициирующую, а корректирующую роль. Она обеспечивается тем, что перед началом двигательного акта и в ходе его реализации мозжечок получает обширную сенсорную информацию (проприоцептивную по спиномозжечковым путям, вестибулярную от вестибулярных ядер ствола мозга, тактильную, зрительную), а также входы от центральных структур — ствола мозга и коры больших полушарий. В нейронных сетях мозжечка осуществляется сравнение между содержанием получаемых обратных сенсорных связей и поступающими от ствола или коры мозга копиями программ (т. е. желательными характеристиками) предстоящих движений. Основные выходы мозжечка направляются к ядрам ствола мозга и коре больших полушарий.

Нейронная организация коры мозжечка

Сложную организацию коры мозжечка (рис. 13.9) целесообразно рассматривать относительно *клеток Пуркинье*, поскольку их аксоны составляют единственный выход сигналов из коры. Грушевидные тела этих клеток выстроены в один ряд в среднем (втором) из трех слоев коры мозжечка. Обильно ветвящиеся дендриты клеток Пуркинье тянутся в наружный (первый), так называемый *молекулярный слой*. Изнутри к слою клеток Пуркинье примыкает *зернистый* (третий) *слой*, под которым находится белое вещество.

Зернистый слой содержит большое количество интернейронов (примерно половину всех нейронов мозга). Это *клетки-зерна* (или

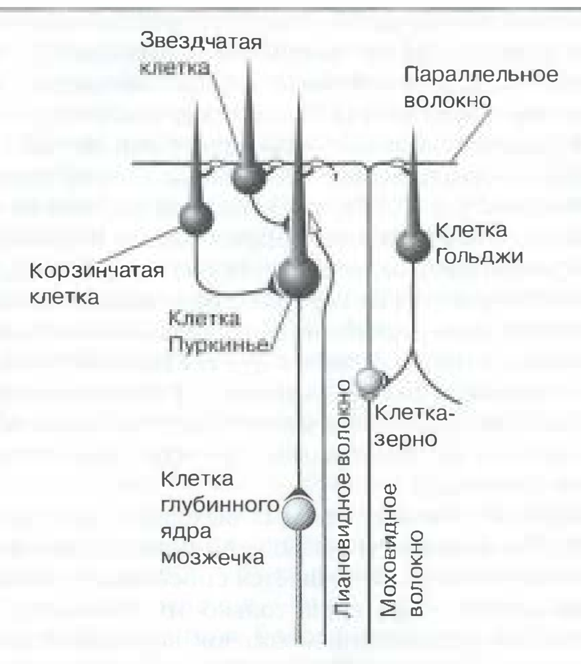


Рис. 13.9. Схема организации нейронной сети коры мозжечка

гранулярные клетки) и *клетки Гольджи*. Аксоны клеток-зерен поднимаются через слой клеток Пуркинье в молекулярный слой, где раздваиваются, составляя систему *параллельных волокон*. Каждое параллельное волокно образует возбуждающие синапсы на многочисленных шипиках дендритов клеток Пуркинье. При этом каждое волокно контактирует примерно с 50 клетками Пуркинье, а индивидуальная клетка Пуркинье получает возбуждающие входы от более чем 200 тыс. параллельных волокон. Длина одного параллельного волокна (доходящая до нескольких миллиметров) достаточна, чтобы объединить клетки Пуркинье, которые проецируются на глубинные ядра мозжечка, координируя их активность. Параллельные волокна имеют возбуждающие окончания также на дендритах клеток Гольджи, а последние образуют тормозные связи с клетками-зернами.

В нижней части молекулярного слоя находятся *звездчатые* и *корзинчатые клетки* — тормозные интернейроны, которые оканчиваются на дендритах и соме клеток Пуркинье соответственно. Проекции корзинчатых клеток к клеткам Пуркинье ориентированы под прямым углом к длинной оси листков мозжечка и называются *поперечными волокнами*.

Входы в кору мозжечка

В кору мозжечка поступают входные сигналы по волокнам двух типов — *моховидным* (мшистым) *волокнам* от сенсорных систем, а также от ствола и от коры мозга и *лиановидным* (лазящим) *волокнам* от нижних оливных ядер продолговатого мозга.

Моховидные волокна оканчиваются возбуждающими синапсами на дендритах клеток-зерен. На каждой клетке конвергирует много волокон, так что синаптические окончания собираются в виде так называемых мозжечковых гломерул (клубочков); входы от моховидных волокон регулируются тормозной обратной связью с клетками Гольджи. Возбуждающие сигналы от аксонов клеток-зерен (т. е. от параллельных волокон) вызывают в клетках Пуркинье одиночные потенциалы действия — *простые спайки*. Таким образом, моховидные волокна активируют клетки Пуркинье опосредованно, через последовательный ряд возбуждающих и тормозных интернейронов.

Лиановидные волокна переключаются на клетках Пуркинье непосредственно, без участия интернейронов. Дендритное дерево каждой клетки Пуркинье оплетено многочисленными отростками лиановидного волокна, образующего таким образом большое число синаптических контактов. В результате даже единственный потенциал действия в лиановидном волокне всегда приводит к генерированию в клетке Пуркинье ритмического разряда импульсов — *сложного спайка*. Поскольку частота сложных спайков низка, они не увеличивают среднюю частоту разрядов клеток Пуркинье, но, по-видимому, изменяют их чувствительность к входам от моховидных волокон.

Итак, мозжечок получает входы посредством двух типов афферентных волокон. Лиановидные волокна (дистальные участки аксонов, входящих в мозжечок в составе оливомозжечкового тракта через контралатеральную нижнюю ножку) выполняют пусковую функцию, вызывая разряд клеток Пуркинье. Моховидные волокна несут от вестибулярных, соматосенсорных и других структур афферентную импульсацию, которая перерабатывается, проходя через сеть интернейронов коры мозжечка. В процессе переработки сопоставляются три вида информации: план предстоящего двигательного акта; данные о текущем состоянии опорно-двигательного аппарата и об окружающей обстановке; память о подобного рода движениях, совершенных ранее. Результирующие разряды поступают к клеткам Пуркинье, изменяя их возбудимость и, следовательно, характеристики разряда, который будет запущен в них сигналами от лиановидных волокон. Изменения могут быть долговременными и, следовательно, способны играть роль в двигательном научении. Так происходит постоянное уточнение приобретенных корректирующих программ, которые накладываются на врожденные программы локомоции.

Выходы из мозжечка

Аксоны клеток Пуркинье спускаются через зернистый слой в белое вещество мозжечка. Большинство их оканчивается на нейронах какого-либо из глубинных ядер, а некоторые проецируются к латеральному вестибулярному ядру. Разряды клеток Пуркинье вызывают торможение активности нейронов глубинных ядер мозжечка и латерального вестибулярного ядра. В качестве нейромедиатора из окончаний клеток Пуркинье высвобождается ГАМК. Таким образом, выход из коры мозжечка к глубинным ядрам является тормозным. Однако важно учитывать, что реальный, окончательный выход от мозжечка осуществляется уже через проекции от глубинных ядер, получающих сигналы от коллатералей всех входящих в мозжечок путей. Поэтому нейроны этих ядер обладают высокой активностью, которая модулируется корой мозжечка.

Глубинные ядра получают топографически организованные проекции от клеток Пуркинье различных парасагиттальных зон мозжечка.

Медиальная область (червь). Аксоны клеток Пуркинье клочково-узелковой доли и части червя направляются к ядру шатра либо прямо к латеральному вестибулярному ядру (ядру Дейтерса). Ядро шатра, в свою очередь, посылает проекции к ядру Дейтерса, а также к ретикулярной формации моста мозга. Этот выход оказывает влияние на осевые мышцы и на проксимальные мышцы конечностей через латеральный вестибулярный тракт и ретикулоспинальный тракт моста (т. е. через медиальную систему проводящих путей), отвечая за поддержание равновесия, позы, мышечного тонуса.

Промежуточная область. Клетки Пуркинье этой области дают проекции к пробковидному и шаровидному ядрам. Последние связаны с красным ядром и влияют на импульсную активность нейронов руброспинального тракта, относящегося к латеральной системе проводящих путей. Функциональная роль — коррекция (за счет обратных связей) в ходе выполнения движений проксимальных мышц конечностей.

Латеральная область (полушария мозжечка). Выходная структура — зубчатое ядро. Его нейроны проецируются в латеральное вентральное ядро таламуса, которое, в свою очередь, дает проекции к премоторной и первичной двигательной коре мозга. Через посредство латерального кортикоспинального тракта эта область мозжечка воздействует на дистальные мышцы. Производится коррекция быстрых и точных движений на этапе их планирования корой мозга.

13.3.9. Базальные ганглии

В глубине переднего мозга находятся *базальные ганглии* — крупные ядра, к которым относятся *стриатум* (или неостриатум), состоящий из двух компонентов — *хвостатого ядра* (nucleus caudatus) и *скорлу-*

пы (putamen), а также *бледный шар* (globus pallidus, паллидум). Некоторые авторы относят к базальным ганглиям еще и *ограду* (claustrum), которая вместе с бледным шаром объединяется в *чечевицеобразное ядро* (nucleus lentiformis). Базальные ганглии имеют многочисленные связи с *черной субстанцией* (substantia nigra) среднего мозга и *субталамическим ядром* промежуточного мозга. Комплекс этих структур часто рассматривается как единая *стриопаллидарная система*.

Подобно мозжечку, стриопаллидарная система не имеет прямых связей со спинным мозгом и выполняет задачи коррекции движений. Однако эта система корректирует только двигательные акты, запускаемые корой, поскольку не связана со стволом мозга. При этом, в отличие от мозжечка, который благодаря обширному потоку обратной сенсорной информации корректирует движения в ходе их выполнения, стриопаллидарная система, получающая сигналы почти исключительно от коры, осуществляет коррекцию движений на этапе их планирования корой. В то время как мозжечок корректирует правильность выполнения движений, стриопаллидарная система активирует функционально нужные компоненты движения и ограничивает лишние, избыточные. Эти функциональные характеристики обусловлены особенностями нейронных связей и функций базальных ганглиев.

Нейронные сети стриопаллидарной системы

ГАМКергические нейроны стриатума (хвостатого ядра и скорлупы) получают глутаматергические возбуждающие входы от двигательной коры мозга. Стриатум, в свою очередь, посылает сигналы к нейронам переднего вентрального и вентролатерального ядер таламуса по двум путям — прямому и непрямому (рис. 13.10).

Прямой путь организован следующим образом. Он идет от стриатума к внутреннему сегменту бледного шара и сетчатой части черной субстанции. Это тормозный путь, где нейромедиаторами служат ГАМК и вещество Р. Нейроны внутреннего сегмента бледного шара и сетчатой части черной субстанции, в свою очередь, дают тормозные (ГАМКергические) проекции к переднему вентральному и вентролатеральному ядрам таламуса. Эти ядра посылают возбуждающие сигналы к префронтальной, премоторной и дополнительной двигательной областям коры мозга. В результате формируется вход, который участвует в подготовке (планировании) движений, а также влияет на разряды нейронов кортикоспинального и кортикобульбарного трактов. Кроме того, компактная часть черной субстанции влияет на движения глаз через путь к верхнему бугорку четверохолмия.

Как функционирует прямой путь? Нейроны стриатума, имеющие низкую фоновую активность, во время движений стимулируются входами от коры мозга и от интраламинарных ядер. Нейроны внутреннего



Рис. 13.10. Схема связей стриопаллидарной системы, корректирующих двигательные выходы от коры больших полушарий. Сплошные линии — возбуждающие связи, прерывистые — тормозные связи. (Пояснения в тексте)

сегмента бледного шара характеризуются, наоборот, высокой фоновой активностью, обеспечивая тоническое торможение нейронов переднего вентрального и вентролатерального ядер таламуса. Во время активации тормозных проекций стриатума к нейронам внутреннего сегмента бледного шара уровень фоновой активности этих нейронов снижается. При этом ослабевает их тормозное влияние на нейроны таламических ядер, которые в результате активируют двигательную кору.

Непрямой путь от стриатума начинается его тормозными связями (нейромедиаторы — ГАМК и энкефалин) с нейронами наружного сегмента бледного шара. Прекращение тормозных влияний этих нейронов на субталамическое ядро сопровождается усилением его возбуждающих (глутаматергических) проекций к наружному и к внутреннему сегменту бледного шара. Следствием возбуждения нейронов внутреннего сегмента бледного шара, образующих тормозные синапсы в переднем вентральном и вентролатеральном ядрах таламуса, является ослабление активирующих влияний этих ядер на кору мозга.

Итак, через прямой и непрямой пути от стриатума к ядрам таламуса реализуются два функционально противоположных воздействия на кору мозга — усиление и ослабление активности соответственно.

Поэтому усиление одного из этих путей может разбалансировать регуляцию движений.

Следует отметить, что к стриатуму проецируются нейроны компактной части черной субстанции — нигростриатный путь. Нейромедиатором окончаний этого пути является дофамин, который оказывает возбуждающее действие на прямой путь и тормозное — на непрямой. В обоих случаях происходит облегчение активности коры мозга.

Глава **14**

Высшие интегративные функции нервной системы

14.1. Нейробиология сна

Ритмичность процессов жизнедеятельности у обитателей Земли зависит от цикличности множества процессов на нашей планете, определяемой прежде всего вращением Земли вокруг своей оси и вокруг Солнца. Суточные, или циркадные, ритмы зависят от вращения Земли вокруг своей оси, которое и приводит к чередованию дня и ночи. В процессе эволюции обитающие на нашей планете живые существа приспособились к этому ритму и выработали внутренние механизмы, позволяющие приспособиться к смене освещенности, движению воздушных масс, суточным колебаниям температуры и т. п. У животных и человека обнаружено большое число физиологических параметров, колеблющихся с периодом в 24 часа (температура тела, уровни гормонов, частота сокращений сердца и дыхания, артериальное давление крови и др.). Такие физиологические ритмы принято называть циркадианными, т. е. околосуточными. Наиболее ярко выражен цикл «сон — бодрствование».

Основные контакты с внешним миром человек осуществляет в бодрствующем состоянии. Это состояние характеризуется достаточно высоким уровнем электрической активности мозга.

Сон — специфическое состояние мозга и всего организма в целом, характеризующееся расслаблением мышц, слабой реакцией на внешние раздражители и рядом других признаков.

Когда в эволюции живых существ появился цикл «сон—бодрствование», сказать трудно. И до сих пор колебания физиологической активности у беспозвоночных в течение суток мало кто из исследователей называет сном. По мнению А. С. Батуева, в таком случае правильнее говорить о суточной смене периодов активности и покоя.

Зачем нужен сон, до сих пор не совсем понятно, хотя лишение человека этого состояния быстро, в течение 10—11 дней, приводит к его гибели. По одним теориям, период сна необходим для того, чтобы структуры мозга избавились от ряда метаболитов, накапливающихся в период бодрствования, хотя у сросшихся близнецов с единой системой кровообращения, но двумя центральными нервными системами периоды сна у двух голов чаще наступали не синхронно, а раздельно. В. Гесс считал, что центр сна находится в гипоталамусе, И. П. Павлов, напротив, считал, что сон представляет собой распространение торможения из определенного центра коры на всю кору больших полушарий и далее на весь мозг. П. К. Анохин утверждал, что возбуждение гипоталамических структур во время сна (за счет временного снижения тормозных влияний из лобной коры) приводит к прекращению притока экстрасенсорной информации из таламуса в кору и в ней развивается торможение. Норберт Винер полагал, что во время сна происходит консолидация, т. е. перенос накопленной за день информации в долговременную память, а эти процессы требуют временного уменьшения поступления сигналов от анализаторов. Так или иначе, но сон или состояния, напоминающие его, наблюдаются у всех животных.

У рыб и амфибий зарегистрированы дневные и ночные формы покоя, которые рассматриваются как первичный сон, за время которого животное отдыхает.

У рептилий появляется форма сна, именуемая промежуточной. На этом этапе медленноволновой сон лишен парадоксальной стадии.

И наконец, у птиц и млекопитающих появляется двустадийный сон — медленный и парадоксальный, связанный, возможно, с формированием гомойотермности. Чем меньше по массе тело млекопитающего, тем больше оно спит. Мыши, крысы, кошки спят большую часть своей жизни, а вот слоны, антилопы, жирафы спят 3—5 ч в сутки.

Установлено, что нормальный ночной сон человека состоит из нескольких повторяющихся циклов. Во время засыпания электрическая активность коры меняется, и в ЭЭГ появляются медленные дельты волны (1—3 Гц) (рис. 14.1). В этот период, называемый *медленным сном*, человек расслаблен. Однако 4—5 раз за ночь, т. е. приблизительно каждые 90 мин, ЭЭГ меняется, и в ней регистрируется быстрая низкоамплитудная активность, сходная с ЭЭГ бодрствующего человека. В эти же моменты учащаются дыхание и сокращение сердца, повышается артериальное давление, наблюдается движение глаз. Однако разбудить человека в этот момент даже труднее, чем в период медленно-

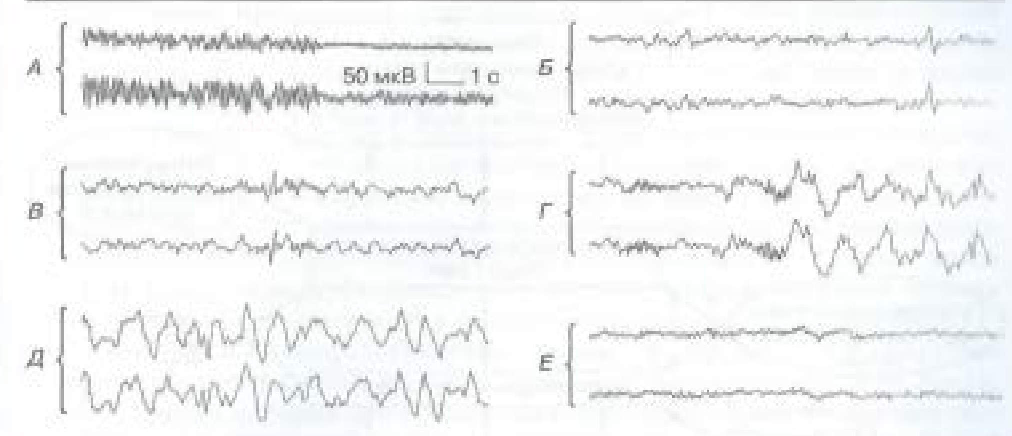


Рис. 14.1. Изменения электроэнцефалограммы человека (ЭЭГ) при развитии сна: *А — бодрствование; Б — сонливость; В — поверхностный сон; Г — глубокий сон; Д — медленный сон; Е — парадоксальный сон*

волнового сна. Описываемую фазу сна назвали *парадоксальной* или *стадией быстрого сна.* Стадии быстрого сна в течение ночи постепенно удлиняются с 5 до 20 мин. Именно в эту стадию человек видит сны. Лишение человека быстрого сна делает его раздражительным, уставшим. Возможно, во время фазы медленного сна происходят процессы удаления продуктов обмена, синтез необходимых нервной системе веществ, а во время фазы быстрого сна формируется долговременная память — процесс, который называется консолидацией.

Фазу быстрого сна запускают сигналы из ретикулярной формации ствола, а также от некоторых нейронов голубого пятна. Медленный сон наблюдается при возбуждении структур, расположенных в каудальной части ствола мозга и в задней части моста.

У детей периоды быстрого сна заметно длиннее, чем у взрослых людей, что, возможно, связано с более яркими и новыми впечатлениями.

До четырех лет большинство детей спят по 12 ч, а вот взрослому человеку в среднем необходимо спать ночью 8 ч, хотя есть люди, которым мало и 10 ч. В то же время император Наполеон спал не более 2—3 ч в сутки. Известны случаи, когда люди, переболев гриппом или пострадав от электротравмы, лишаются способности спать, но при этом сохраняют работоспособность.

Как же возникает состояние сна? Основными центрами сна считаются структуры среднего мозга и моста, содержащие серотонин (ядро шва). Из этой области множество серотонинсодержащих терми-

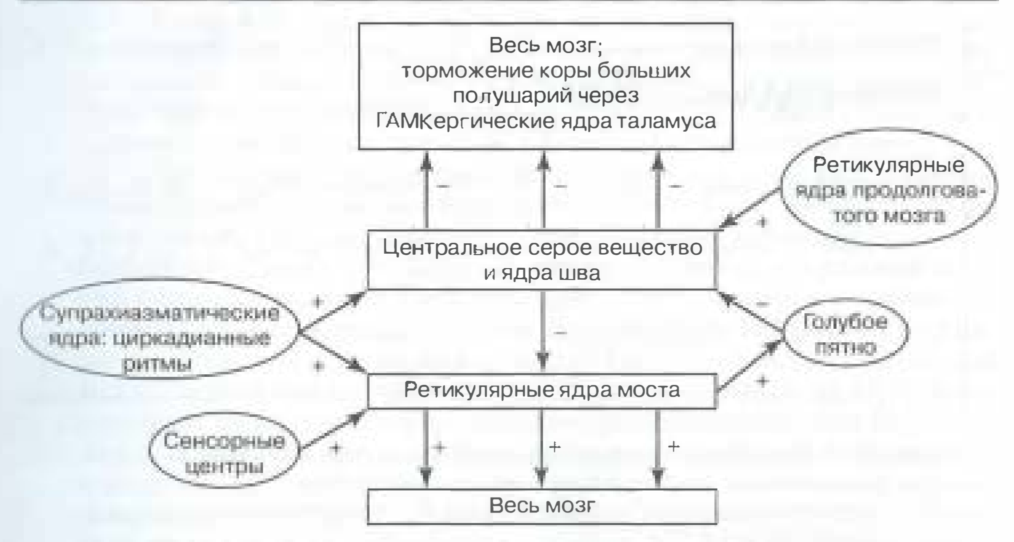


Рис. 14.2. Схема взаимоотношений главных центров сна и бодрствования головного мозга; «плюс» (+) и «минус» (–) означают возбуждающие и тормозные влияния соответственно

налей направляется вперед к промежуточному и конечному мозгу. Если говорить о системе «сон—бодрствование», то серотонин является функциональным антагонистом норадреналина и дофамина, обладая тормозными функциями. Серотонинергические проекции уменьшают также возбудимость всех анализаторов, снижая поступление в конечный мозг сенсорной информации.

Между центрами сна и главными структурами, поддерживающими мозг в бодрствующем состоянии (ретикулярная формация моста), существуют конкурентные взаимоотношения (рис. 14.2). При этом глутаматергические нейроны центров бодрствования нуждаются в посреднике для реализации тормозного действия на центры сна. Роль такого посредника выполняет голубое пятно — область норадренергических нейронов в верхней части моста. Стимуляция этой зоны вызывает выключение центров сна и пробуждение.

Следующей важной областью, связанной с регуляцией суточных ритмов, являются супрахиазматические ядра гипоталамуса. Контактируя со зрительной системой, они оказываются настроенными на суточные колебания освещенности. В результате часть нервных клеток этой области обнаруживает активность в темноте, а часть — в светлое время суток. Первые посылают свои аксоны в центры сна, вторые — в центры бодрствования. Нейроны супрахиазматических ядер обладают свойством автоматизма (будучи изолированными от всего осталь-

ного мозга, продолжают поддерживать суточный ритм). Их назначение состоит в том, чтобы вовремя сообщить ретикулярным ядрам моста, что уже «пора вставать», а центральному серому веществу и ядрам шва — что уже «пора спать».

Ретикулярные ядра продолговатого мозга не являются центрами сна, но от них идут сигналы в центральное серое вещество, несущие информацию о содержании в плазме крови важнейших веществ (глюкозы, продуктов обмена и др.). За счет активации ретикулярной формации продолговатого мозга сонное состояние может развиться после еды, при болезнях, физическом утомлении. Однако здоровый человек и большинство животных в естественных условиях большую часть суток проводят в бодрствующем состоянии, и главный центр бодрствования в центральной нервной системе — ретикулярные ядра моста, в нейронах которых происходит оценка общего объема сенсорных сигналов, поступающих в мозг из внешней среды. Далее возбуждающее влияние ретикулярной формации распространяется по всему мозгу. Таким образом, для того чтобы разбудить человека, необходимо подать сильный сенсорный сигнал (звонок, яркий свет).

В целом можно заключить, что центры сна и бодрствования находятся в постоянных конкурентных отношениях и степень доминирования тех или других зависит от многих факторов: времени суток, сенсорной нагрузки, физического состояния.

В природе наблюдаются не только суточные ритмы поведения. Практически для всех видов живых существ найдены сезонные колебания физиологической активности, зависящие от циклов изменений абиотических факторов среды: температуры, освещенности, влажности.

К наиболее известным сезонным изменениям в жизненном цикле животных следует отнести явления спячки, кочевок, миграций и др. Сезонная периодика направлена на то, чтобы рождение и выкармливание нового потомства протекали в наиболее благоприятных для данного вида условиях. Например, клесты, птенцы которых вылупляются зимой, нисколько не страдают от холода, поскольку в этот период особенно много корма — семян сосны. Сезонные ритмы запускаются, по-видимому, изменениями активности нейронов гипоталамо-гипофизарной системы, которые, в свою очередь, обеспечивают сложное многофазное протекание сезонной реакции со стороны эндокринной системы.

14.2. Научение и память

Память — это одно из основных свойств нервной системы, заключающееся в способности долгое время сохранять информацию о событиях внешнего мира и реакциях организма на эти события, а также много-

кратно переводить эту информацию в область сознания. Обучение и память — это стороны одного процесса. Под *обучением* прежде всего подразумевают механизмы приобретения, фиксации информации, а под *памятью* — механизмы хранения и извлечения этой информации. Человек запоминает не только воздействующие на него раздражители, но и те ощущения, эмоции, которые данные раздражители вызывают. Только благодаря памяти животные и человек могут приобретать, сохранять и использовать индивидуальный опыт.

Процессы обучения можно разделить на неассоциативные и ассоциативные. *Неассоциативное* обучение является эволюционно более древним и не подразумевает связи между тем, что необходимо запомнить, и другими стимулами.

Ассоциативное научение основывается на формировании связи между двумя стимулами. При *классическом обусловливании* образуется временная ассоциация между нейтральным условным стимулом и безусловным стимулом, вызывающим безусловный рефлекторный ответ. Пример классического обусловливания — поведение собак в опытах И. П. Павлова с условными рефлексами.

Неассоциативное обучение подразделяют на суммацию, привыкание (габитуацию), долговременную потенциацию и импринтинг. *Суммация* — постепенное увеличение реакции на повторяющиеся предъявления ранее индифферентного стимула. Например, легкие повторяющиеся прикосновения к щупальцам гидры с интервалом приблизительно в 20 с приведут к тому, что через 8—10 таких прикосновений ранее никак не реагировавшее животное начинает втягивать щупальца при каждом касании. По-видимому, в нервной системе гидры произошло накопление возбуждения от отдельных слабых стимулов, и этот «накопленный» сигнал смог запустить двигательный ответ. Человек также может довольно долго не замечать прикосновений или слабых болевых раздражителей, однако суммация со временем заставляет его среагировать. Смыслом суммации является обеспечение реакции организма на слабые, но длительно действующие стимулы, которые потенциально могут иметь какие-то последствия для жизнедеятельности индивида. Механизм суммации заключается в том, что адаптация происходит либо на входе в рефлекторные дуги (сенсибилизация), либо снижается порог запуска реакции (фасилитация). При фасилитации изменения чувствительности происходят на выходе рефлекторных дуг, и модельность раздражителя не играет большой роли. Примером подобной реакции будет втягивание щупалец гидрой после суммации в ответ не только на слабое прикосновение, но и при включении рядом яркого света.

Механизмы суммации были исследованы на примере обучения брюхоногого моллюска аплизии. При этом измеряли рефлекс втягивания жабры в раковину в ответ на прикосновение к телу моллюска. Дуга

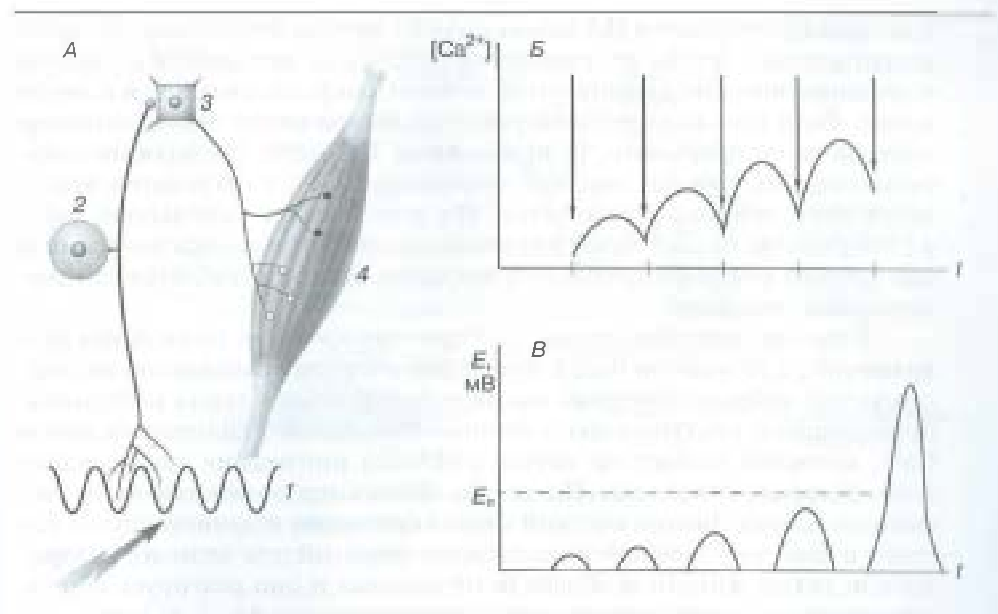


Рис. 14.3. Схема рефлекторной дуги втягивания жабры у аплизии (*А*), динамика накопления Ca^{2+} в пресинаптическом окончании чувствительного нейрона (*Б*) и изменения мембранного потенциала (*E*) двигательного нейрона (*В*)

этого пассивно-оборонительного рефлекса коротка и включает в себя всего два нейрона: чувствительный и двигательный, иннервирующие мышцу, которая управляет жаброй (рис. 14.3). Силу прикосновений к мантийной складке аплизии подбирали так, чтобы одиночные стимулы не вызывали реакции, но после нескольких прикосновений с небольшими интервалами развивалась суммация и возникала реакция втягивания жабры в ответ на прикосновение.

Сильный стимул вызывает в чувствительном нейроне целую пачку из потенциалов действия (ПД), что приводит к большому выбросу медиатора из синаптического окончания аксона чувствительного нейрона на двигательном нейроне и возникновению надпорогового ВПСП, которого оказывается достаточно для возникновения в этом мотонейроне потенциала действия. Этот ПД, распространяясь по аксону двигательного нейрона, достигает мышцы. Мышца, сокращаясь, втягивает жабру в раковину (см. рис. 14.3). Если же в эксперименте ритмично используют слабый стимул, то это приводит к постепенному накоплению Ca^{2+} в пресинаптическом окончании, так как при достаточной частоте стимулирования насосы не успевает откачивать ионы Ca^{2+} из пресинаптического окончания в межклеточную среду,

В результате очередной ПД может вызвать выброс медиатора, которого хватит для того, чтобы достичь порогового $E_п$ на мембране и возбудить постсинаптический двигательный нейрон, сократить мышцу и втянуть жабру. Если при этом ритмичную стимуляцию ранее подпороговыми стимулами не прерывать, то приходящие ПД будут продолжать запускать рефлекс, так как высокое содержание Ca^{2+} в окончании чувствительного нейрона сохраняется. Но если сделать небольшую паузу в стимуляции, то Ca^{2+} будет удален из пресинаптического насосами и для запуска рефлекса слабыми стимулами опять потребуется предварительная суммация.

Сходная ситуация возникает и при однократном, но сильном раздражении, в результате чего к пресинаптическому окончанию на двигательном нейроне приходит высокочувствительная серия импульсов, приводящая к поступлению в окончание большого количества ионов Ca^{2+}, которого хватает на запуск рефлекса втягивания жабры ранее подпороговым стимулом. Но такой эффект продолжается всего несколько секунд. Биологический смысл суммации в данном случае состоит в том, что сильный и, возможно, опасный для аплизии раздражитель делает животное «более осторожным» и оно реагирует оборонительной реакцией даже на слабые стимулы.

Способность к суммации, по-видимому, лежит в основе кратковременной нейрологической памяти. Получая какую-либо информацию через систему анализаторов (приглядываясь, прислушиваясь, принюхиваясь, осторожно пробуя новую для нас пищевую приправу), мы обеспечиваем ритмическую стимуляцию синапсов, через которые проходит сенсорный сигнал. Эти синапсы в течение нескольких минут сохраняют повышенную возбудимость, облегчая проведение импульсов, и, таким образом, сохраняют след о переданной информации. Однако суммация, будучи эволюционно ранним механизмом обучения, быстро исчезает и не может противостоять любым сильным внешним воздействиям на организм.

Привыкание (габитуация) тоже является типом неассоциативного обучения. Ее смысл заключается в том, что при многократном раздражении средней силы реакция на него ослабляется или вообще исчезает, т. е. многократное прикосновение к щупальцам гидры, которое исходно приводит к их втягиванию, через некоторое время перестает вызывать рефлекторный ответ животного. Да и человек не реагирует на привычное постоянное воздействие, например, часов на руке.

Причины привыкания разнообразны и первым из них является адаптация рецепторов. Вторая причина — накопление Ca^{2+} в пресинаптических окончаниях на тормозных нейронах. При этом повторные сигналы, исходно незначимые для тормозных нейронов, постепенно суммируются, а затем запускают тормозные нейроны, активность которых блокирует прохождение сигналов по рефлекторной дуге



Рис. 14.4. Схема возможных механизмов развития привыкания к сенсорным стимулам (пояснения в тексте)

(рис. 14.4). Механизмы привыкания также исследованы на брюхоногих моллюсках. Было показано, что избыток Ca^{2+} в пресинаптическом окончании чувствительного нейрона, где он обязательно появляется при ритмическом действии значимых стимулов, приводит к открыванию особых кальций-чувствительных K^{+}-каналов. Выход ионов калия гиперполяризует пресинаптическое окончание и на некоторое время снижает активность электрочувствительных Ca^{2+}-каналов, что уменьшает выброс медиатора и ослабляет синаптическую передачу (см. рис. 14.4). Привыкание сохраняется в течение нескольких минут, но иногда оно становится длительным за счет снижения числа пресинаптических окончаний, а также уменьшения зон высвобождения медиатора в оставшихся окончаниях. В реальных условиях часто можно наблюдать, как повторяющийся слабый сенсорный сигнал сначала вызывает суммацию, а затем — привыкание. С другой стороны, можно подобрать такую низкую интенсивность стимула, что он вообще не будет вызывать реакцию (даже за счет развития суммации) либо такую высокую интенсивность, что привыкания к сигналу происходить не будет.

Долговременная потенциация возникает в том случае, когда животному предъявляют некий стимул, который он различает, но который слишком слаб для того, чтобы вызвать ответную реакцию. Затем после длительной паузы (1—2 ч) животному предъявляют сильный стимул, который вызывает исследуемую реакцию. Следующую стимуляцию проводят еще через 1—2 ч с помощью слабого сигнала, ранее не приводившего к срабатыванию рефлекса. У животных, у которых

нервная система способна к долговременной потенциации, возникает рефлекторный ответ. Мало того, интервал между сильной и слабой стимуляцией может быть увеличен до 5 и даже 10 ч, а возбудимость нервной системы все время будет оставаться повышенной.

Долговременная потенциация вполне может рассматриваться как вариант «длительной» кратковременной памяти, распространяющейся на дневной период бодрствования человека — с утра до вечера.

Долговременная потенциация может возникать в том случае, когда синаптическое окончание глутаматергического нейрона образует контакт с таким нейроном, на мембране которого имеется несколько видов рецепторов к глутамату, причем один из видов рецепторов относится к так называемому NMDA-типу (рис. 14.5). Исходно NMDA-



Рис. 14.5. Схема возникновения долговременной потенциации (пояснения в тексте)

рецептор инактивирован и его канал перекрыт магниевой пробкой. Когда через такой синапс проходит сигнал, возникающий при раздражении одиночным стимулом, срабатывает более чувствительная разновидность глутаматных канальных рецепторов, которые относятся к AMPA-типу. По каналам этих рецепторов в постсинаптическую клетку поступают ионы Na^+, происходит деполяризация постсинаптической мембраны, что приводит к удалению магниевых пробок из расположенных рядом NMDA-рецепторов, и они приходят в рабочее состояние, в котором они могут находиться часами, обеспечивая высокую чувствительность синапса. Если в это время подать на этот синапс даже одиночный ПД, то этого уже будет достаточно, чтобы выделившаяся из окончания глутаминовая кислота подействовала на большое число готовых к работе высокочувствительных постсинаптических NMDA-рецепторов и обеспечила возникновение ПД в постсинаптическом нейроне, передачу сигнала в другие отделы ЦНС и ответную реакцию на него.

Приток Ca^{2+} через каналы глутаматных рецепторов в постсинаптическую клетку приводит к активации в ней протеинкиназы; кроме того, меняется экспрессия ряда генов, высвобождается диффузный вторичный медиатор, который действует на пресинаптическое окончание, поддерживая облегченную синаптическую передачу. Один из кандидатов на роль такого вторичного медиатора — монооксид азота (см. рис. 14.5).

Возврат ионов Mg^{2+} в блокирующее состояние происходит медленно — в течение часов, и все это время синапс находится в повышенной функциональной готовности.

Больше всего нейронов, имеющих в своей мембране глутаматные и, в частности, NMDA-рецепторы, — в гиппокампе, который функционально входит в круг Папеца (рис. 14.6). Еще в 1937 г. Д. Папец предложил принять этот цикл структурно-функциональных связей в качестве главного материального субстрата памяти и эмоций. Этот круг включает в себя гиппокамп, мамиллярные тела, передние ядра таламуса, поясную извилину коры и зубчатую извилину, аксоны нейронов которой заканчиваются в гиппокампе. В 60-е гг. XX столетия была сформулирована гипотеза о том, что круг Папеца является местом циркуляции нервных сигналов по замкнутому контуру. К 1990 г. эта гипотеза была дополнена целым рядом данных, полученных физиологами, биохимиками, гистологами, и превратилась в теорию, согласно которой долговременная потенциация — один из механизмов памяти.

В состоянии покоя, когда человек отдыхает, магниевые пробки блокируют каналы NMDA-рецепторов, уровень возбуждения в мозге в это время низкий и кратковременное сохранение информации из внешней среды происходит за счет суммационных механизмов. В случае поступления важной информации, которая вызывает напряжение,

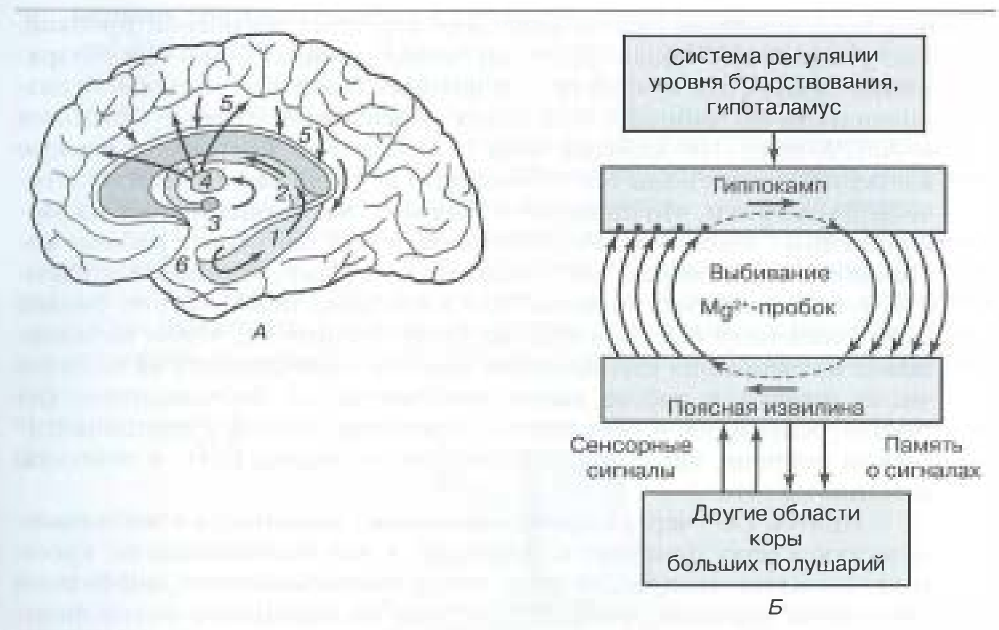


Рис. 14.6. Круг Папеца (*А*) и его упрощенная структура (*Б*).
1 — гиппокамп; 2 — свод; 3 — мамиллярное тело; 4 — передние ядра таламуса; 5 — поясная извилина; 6 — зубчатая извилина; 7 — синапсы, содержащие NMDA-рецепторы

имеет эмоциональную окраску, уровень возбуждения в сенсорных ассоциативных центрах коры больших полушарий возрастает, возбуждаются глутаматергические нейроны поясной извилины, и ПД передаются на входы гиппокампа, аналогично сильным стимулам у аплизии, и происходит выбивание Mg^{2+}-пробок из каналов NMDA-рецепторов. Когда пробки выбиты, происходит замыкание круга Папеца и по нему будет циркулировать информация о произошедшем значимом событии.

Система круга Папеца очень чувствительна к неблагоприятным внешним воздействиям: сотрясениям, повышению уровня CO_2, электрическому раздражению. Электрошок мгновенно выбивает магниевые пробки изо всех имеющихся в наличии NMDA-рецепторов, стирая информацию. При этом наблюдается ретроградная амнезия, т. е. теряется память о событиях, происходящих за несколько часов до электрошокового воздействия.

Емкость рассматриваемой системы запоминания достаточно велика, но и ее не хватает для фиксации информации, получаемой, например, при внимательном прослушивании трех лекций подряд или при просмотре нескольких кинофильмов за день. Для восстанов-

ления работоспособности круга Папеца необходим достаточно продолжительный отдых — прекращение циркуляции возбуждения, что происходит во время сна. При этом во время сна часть информации может утратиться, однако большая ее часть переходит в долговременную память.

Надо сказать, что синапсы с NMDA-рецепторами встречаются не только в гиппокампе, но и в других отделах ЦНС — сенсорных центрах, двигательных центрах, ассоциативной коре больших полушарий, где они играют ту же роль — обеспечивают быструю передачу важнейшей информации.

Последний из рассматриваемых видов неассоциативного обучения — *импринтинг*. Это явление определяют как устойчивую индивидуальную избирательность по отношению к внешним стимулам в определенные периоды онтогенеза. Наиболее известны следующие варианты импринтинга: запоминание родителя детенышем; запоминание детеныша родителем; импринтинг будущего полового партнера.

Первый вариант был подробно изучен Конрадом Лоренцем на птенцах выводковых птиц. Используя наследственную поведенческую программу, птенцы следуют за первым живым объектом, который оказался около места вылупления, считая этот объект матерью, причем рядом с «псевдоматерью» они демонстрируют успокоение, радость и начинают бояться и избегать других объектов. Критический промежуток времени для этой формы импринтинга — первые часы жизни птенца после вылупления. Импринтинг присущ также некоторым млекопитающим: овцам, козам, антилопам, морским свинкам.

Во втором случае возникает импринтинг матери на детеныша. В течение первых часов после рождения козленка мать внимательно принюхивается к нему и запоминает его на все время выкармливания, отвергая других козлят. Хотя сразу после окота ее можно обмануть, подложив ей чужого козленка. Импринтинг может основываться и на звучании голоса детеныша — у птиц, тюленей.

Третий вариант доказывает, что импринтинг играет ведущую роль в выборе будущего полового партнера и формировании присущего для данного вида полового поведения. Это доказано путем замены родителей у голубей, кур, уток. В экспериментах характерно окрашенные родители одной породы воспитывали вместе с собственными детенышами птенца другой породы. Когда такой птенец вырастал, то предпочитал спариваться с птицами, имеющими такую же окраску, как и его приемные родители. Критический период для запечатления будущего полового партнера — стадия окончательного полового созревания птенцов, когда происходит запечатление внешнего вида как родителей, так и соседей по гнезду (братьев и сестер).

Импринтинг необходим для становления важнейших внутривидовых и внутрисемейных взаимоотношений, и поведенческие реакции

импринтинга являются врожденными, хотя стимул, запускающий реакцию, исходно не определен. Происходит запоминание этого стимула (запах, внешний вид, голос), и устанавливается связь между сенсорными центрами и центром врожденно запрограммированной реакции.

Однако, в отличие от условного рефлекса, эта связь, во-первых, образуется только в строго определенный период жизни животного; во-вторых, образуется без подкрепления; в-третьих, в дальнейшем оказывается очень стабильной, практически не подлежит угасанию и может сохраняться в течение всей жизни особи.

Было показано, что импринтинг сопровождается активацией нейронов промежуточной области медиовентрального гиперстриатума (IMHV). Повреждение этой области нарушало у цыплят и импринтинг, и другие виды памяти. Для обучения видоспецифичной песне у птиц, что необходимо для узнавания половым партнером, происходит сложная настройка нервных центров, управляющих пением. К этим центрам относят высший вокальный центр мозга, магноцеллюлярное ядро неостриатума, специфическое ядро архистриатума, медиальное дорсолатеральное ядро таламуса и ядро подглоточного нерва, иннервирующего голосовой аппарат. В процессе обучения устанавливаются контакты групп нейронов одного ядра со строго определенными группами другого ядра. По мере обучения увеличивается размер нейронов, их количество в пределах соответствующих структур, число шипиков и синаптических контактов. Более сложным изменениям подвергаются нейроны магноцеллюлярного ядра, в которых количество NMDA-рецепторов уменьшается, но их сродство к специфическому лиганду МК-801 возрастает. Это свидетельствует об усилении «мощности» тех синапсов, которые остаются для обеспечения связей. Каким же образом это может происходить? Выделяющаяся из окончания нейрона глутаминовая кислота действует на метаботропные рецепторы на поверхности постсинаптического нейрона и запускает выработку вторичного (внутриклеточного) посредника (например, цАМФ) (рис. 14.7). Вторичный посредник через каскад регуляторных реакций усиливает синтез белков, формирующих новые синапсы к глутамату, которые встраиваются в мембрану нейрона таким образом, чтобы наилучшим образом улавливать сигналы от самого активного пресинаптического окончания, передающего информацию о характеристике объекта импринтинга.

Встраивание в мембрану новых рецепторов увеличивает эффективность синаптической передачи, и сумма ВПСП от приходящих сигналов достигает порогового уровня, возникнут ПД и поведенческая реакция будет запущена. Иными словами, детеныш рассматривает, или прислушивается, или принюхивается к каким-то объектам до тех пор, пока один из них, выделяющийся, например, близостью своего присутствия, привлекает его особое внимание и запускает компонен-



Рис. 14.7. Схема импринтинга (пояснения в тексте)

ты детского поведения. Особо следует подчеркнуть, что описанные нейрохимические и синаптические изменения протекают не мгновенно, а требуют времени, т. е. для успешного импринтинга важен фактор стабильного сенсорного «давления» на обучающийся нейрон (например, постоянное присутствие матери). Если это условие не будет выполнено, импринтинг вообще не возникает.

Важно также то, что в дальнейшем обучающийся нейрон продолжает поддерживать концентрацию рецепторов на постсинаптической мембране «запечатленного» синапса на том же высоком уровне. Именно это свойство обучающихся нейронов обеспечивает чрезвычайную стабильность импринтинга, позволяющую рассматривать его как специфический вариант долговременной памяти.

Биологический смысл импринтинга, по-видимому, заключается в том, что он занимает промежуточное положение между безусловными и условными рефлексами. Запечатление обеспечивает самые важные для особи моменты зоосоциального поведения. Отношения родитель—детеныш или самец—самка настолько важны, что вырабатывать их по типу условных рефлексов, которые могут тормозиться, достаточно рискованно. Но и реализовать их в виде безусловных рефлексов опасно, поскольку объект, на который направлено поведение, может достаточно сильно различаться по своим характеристикам (различные размеры, нюансы окраски или запахов). Таким образом, импринтинг очень важен в тех условиях, когда чувствительности безусловных рефлексов может не хватить, а нестабильность условных рефлексов и большое время, требуемое для их выработки, ставят под угрозу жизнь молодняка.

Возможно, что импринтинг необходим в качестве компонента обучения в случае первого срабатывания любой безусловно-рефлекторной системы. Если это так, то становится понятно, почему так важны детские ранние впечатления, которые могут на годы определить наши неприятия, предпочтения, особенности поведения в различных ситуациях.

Как уже говорилось, *ассоциативное обучение* основывается на образовании связи между двумя стимулами. В случае образования условного рефлекса на обучающемся нейроне одновременно сходится информация об исходно незначимом стимуле и сигналы от центра положительного подкрепления из гипоталамуса. При этом реакция складывается по типу импринтинга, однако при классическом запечатлении достаточно постоянного сенсорного притока, а в случае выработки условного рефлекса нужна одновременная активация обоих синаптических входов: от ранее незначимого (условного) стимула и от центра положительного подкрепления (рис. 14.8). При этом на двух видах рецепторов будет происходить синтез двух различных вторичных посредников (П-1 и П-2), которые совместно будут экспрессировать в ядре необходимые гены и запускать в цитоплазме синтез рецепторов к глутамату, которые встраиваются в постсинаптическую мембрану в области активного синапса, дополнительно резко усиливая эффективность синаптической передачи в нем. В результате ранее незначимый сигнал (свет лампочки, звонок, щелки метронома) начинает запускать поведенческую реакцию.

Процессы консолидации изучены явно недостаточно, хотя и очевидно, что формирование долговременной памяти (памятного следа,



Рис. 14.8. Схема ассоциативного обучения (пояснения в тексте)

энграммы) начинается с усиления глутаматной передачи именно через NMDA-рецептор, состоящий из нескольких субъединиц, объединяющихся в высокомолекулярный комплекс. Белки, образующие этот рецептор, являются гликопротеид-липидными комплексами, формирующими катионные каналы для Na^+, K^+, Ca^{2+}. Рецептор включает в себя пять участков, выполняющих различные функции, о чем говорилось в главах 7 и 8. Когда глутамат, высвобождаясь из окончания, взаимодействует с рецептором, открывая канал и увеличивая содержание Ca^{2+} в клетке, эти ионы превращают протеинкиназы в активную форму. Протеинкиназы запускают каскад биохимических реакций, в конце концов приводящий к облегчению прохождения возбуждения через синапсы соответствующей клетки. За счет чего же возникает усиление синаптической силы: пресинаптическая клетка начинает выбрасывать больше медиатора или постсинаптическая клетка делается более чувствительной к тому же количеству медиатора, пропуская через мембрану больше ионов кальция?

Больше данных свидетельствует о том, что облегчение проведения зависит от процессов, происходящих на пресинаптическом уровне, хотя, скорее всего, в этом процессе участвуют оба механизма. Показано, например, что в активированных синапсах происходит агрегация белковых молекул, которые группируются в упорядоченные волокнистые структуры, формирующие транссинаптические каналы, облегчающие прохождение медиатора и резко повышающие проводимость синапсов.

Так или иначе активация NMDA-рецепторов приводит к увеличению количества и активности протеинкиназ. Протеинкиназы уменьшают выход K^+ из клетки, усиливая вход Ca^{2+}. Но главное в биохимическом каскаде формирования долговременной памяти — это то, что протеинкиназ А, проникая в ядро, экспрессирует ряд генов, регуляторных белков, последовательный синтез которых приводит к формированию новых синапсов и возрастанию числа новых синаптических связей.

Итак, обучение возможно свести к четырем видам.

1. Безусловные рефлексы — очень устойчивые, поскольку базируются на врожденных нервных связях.

2. Суммация, привыкание, долговременная потенциация — нервные связи, сохраняющие информацию, могут ослабляться и усиливаться, хотя базируются на врожденных связях круга Папеца.

3. Импринтинг — очень устойчивая нервная связь, формирующаяся в результате обучения в определенные периоды индивидуального развития.

4. Ассоциативное обучение — нервная связь возникает в результате сочетания условного стимула с безусловным подкреплением. Может долго сохраняться, но может тормозиться.

14.3. Безусловные и условные рефлексы

Наиболее важные рефлексы формируются еще до рождения, они не угасают со временем, мало зависят от условий существования особи, и поэтому И. П. Павлов назвал такие рефлексы безусловными.

Безусловные рефлексы наследуются, будучи закрепленными в генотипе вида. Вместе с другими наследственными факторами они подвержены действию естественного отбора. Сложные цепи безусловных рефлексов, когда результат одного из них запускает другой, носят название *инстинктов*. В основе каждого безусловного рефлекса лежат врожденные рефлекторные дуги, заложенные по генетической программе еще в эмбриогенезе. Чем сложнее безусловный рефлекс, тем ближе к переднему мозгу располагаются его центры, вплоть до гипоталамуса. Однако дуги наиболее простых безусловных рефлексов закладываются в спинном мозге. Безусловный рефлекс — ответ на узкий, определенный генетический набор сигналов (боль, голод), и чем сильнее воздействие, тем быстрее и сильнее развивается ответная реакция.

Безусловные формы поведения врожденно дают возможность особи какого-либо вида правильно выбирать поведенческую программу в ответ на какой-либо стандартный раздражитель. Роль инстинктов преобладает в случае короткоживущих животных, которым нужно успеть очень быстро исполнить ряд необходимых жизненных функций. У сложноорганизованных животных, например позвоночных, на основе безусловных рефлексов формируется множество условных, играющих в их жизни очень большую роль.

Разнообразие безусловных рефлексов потребовало подразделить их на несколько типов. Приведем классификацию, разработанную П. В. Симоновым (табл. 14.1).

Витальные (от лат. vita — жизнь) *рефлексы* направлены на сохранение жизни самой особи, и их невыполнение приводит к ее гибели. Реализация витальных рефлексов не требует участия другой особи.

Таблица 14.1

Типы безусловных рефлексов (по П. В. Симонову)

Витальные	Зоосоциальные	Саморазвития
Пищевые, питьевые	Половые	Исследовательские
Пассивно- и активно-оборонительные	Детское и родительское поведение	Рефлекс свободы
Гомеостатические	Территориальные	Подражательные
Груминг	Стайные (иерархические)	Игровые
Рефлекс экономии сил		

Зоосоциальные рефлексы возникают при взаимодействии с особями своего вида и направлены на сохранение численности и процветания своего вида.

Саморазвития рефлексы направлены на перспективу, на освоение новых поведенческих приемов, освоение новых территорий.

Подробное рассмотрение видов и особенностей безусловных рефлексов не является предметом изучения нейробиологии, и этой теме посвящено несколько учебников: *Батуев А. С.* Высшая нервная деятельность. СПб.: Лань, 2002; *Шульговский В. В.* Физиология ВНД с основами нейробиологии. М.: Академия, 2008; *Дубынин В. А. и др.* Регуляторные системы организма человека. М.: Дрофа, 2003 и др.

Важно понимать, что на генетически детерминированных безусловных рефлексах базируются все формы поведения животных и человека, и даже самые сложные приобретенные реакции имеют в своей основе безусловно-рефлекторную базу.

Условные рефлексы — это приобретенные приспособительные реакции животных и человека, вырабатываемые при обучении. Условные рефлексы представляют собой классическую форму обусловливания, когда образуется временная связь между нейтральным условным стимулом и безусловным подкреплением.

Условный рефлекс можно охарактеризовать:

1) по типу безусловного рефлекса, на основе которого вырабатывается условная реакция (пищевые, оборонительные, половые и т. д.);

2) по типу сенсорной системы, которая воспринимает условный сигнал (зрительные, слуховые);

3) по типу ответной реакции (двигательные, вегетативные).

Чем большую роль играет данный вид подкрепления для организма, тем быстрее происходит выработка рефлекса и тем дольше он сохраняется.

Выделяют два вида подкрепления: положительное и отрицательное.

Положительное подкрепление основано на полезных для особи подкрепляющих сигналах: воде, пище, а отрицательное — на слабых повреждающих стимулах (боль).

С реакцией на положительное подкрепление связан *центр положительного подкрепления*, расположенный в средней части гипоталамуса; его активность субъективно воспринимается как положительные эмоции. Реакцию на любое отрицательное подкрепление обеспечивает *центр отрицательного подкрепления*, расположенный в задней части гипоталамуса. Его активность субъективно воспринимается как отрицательные эмоции. При этом положительные эмоции возникают также при успешном избавлении от отрицательного подкрепления, а отрицательные эмоции — при отсутствии ожидаемого положительного подкрепления.

В целом поведение животных организуется таким образом, чтобы активация центра положительного подкрепления наступала возможно чаще, активация центра отрицательного подкрепления — возможно реже.

Так как боль свидетельствует о наступлении ситуации, которая, возможно, опасна для самой жизни, то ее избегание всегда стоит на первом месте, что обусловливает более быстрое обучение с отрицательным подкреплением.

В процессе выработки условного рефлекса сенсорные центры, реагирующие на условные раздражители (свет, звук, запах, прикосновение и т. д.), образуют временные связи с корковыми представительствами безусловных рефлексов. В зависимости от того, какая сенсорная система включается в рефлекторную дугу, можно говорить о зрительных, слуховых, обонятельных, кожных и т. п. рефлексах или, подчеркивая модальность условного стимула, — о световых, звуковых, тактильных и других рефлексах.

Еще одно свойство любого условного рефлекса — тип регистрируемой реакции. Существуют два основных варианта: интересующий нас поведенческий ответ протекает как реакция скелетной мускулатуры либо как реакция некоторого внутреннего органа (изменение сердечного ритма или давления крови, выделение слюны или желудочного сока). В первом случае говорят о двигательных, во втором — о вегетативных условных рефлексах.

Если в результате действий подопытного животного или человека происходят какие-либо изменения в окружающей его обстановке (нажатие на педаль, открытие дверцы), то речь идет об инструментальном (оперантном) двигательном условном рефлексе. И. П. Павлов выделил основные правила формирования условных рефлексов.

1. Необходимо совпадение по времени (сочетание) исходно незначимого (индифферентного) раздражителя (стимула) и врожденного безусловного рефлекса. Для выработки условного рефлекса обычно необходимо предъявить животному ряд таких сочетаний, но иногда условный рефлекс вырабатывается даже при одном сочетании.

2. Необходимо, чтобы исходно незначимый стимул несколько предшествовал началу безусловного рефлекса.

3. Условный раздражитель должен быть более слабым для животного, чем безусловный, и как можно более индифферентным.

4. Необходимо, чтобы в момент выработки условного рефлекса ЦНС животное находилось в нормальном работоспособном состоянии, так как при утомлении или перевозбуждении выработка условного рефлекса затруднена.

5. Во время выработки условного рефлекса должны быть исключены посторонние сильные раздражители.

Сложные типы поведения, базирующиеся на более простых условных реакциях, весьма многочисленны. К ним относят рефлексы на комплексный раздражитель, на отношение, условные реакции второго порядка, цепные двигательные рефлексы и экстраполяционные рефлексы.

Рефлекс на комплексный раздражитель вырабатывается на одновременное предъявление двух или более сенсорных сигналов, и на каждый сигнал в отдельности безусловная реакция отсутствует.

Рефлекс на отношение стимулов вырабатывают в ситуации выбора из двух сенсорных сигналов. При этом происходит сравнение стимулов по какому-либо признаку, и реакция возникает, например, на более высокий звук или на более яркую вспышку их двух предъявляемых подопытному сигналов одной модальности.

При прочной выработке условного рефлекса раздражитель сам становится подкреплением и, выработав условную реакцию, например, на свет, можно (уже без подкрепления) создать ассоциацию между светом и, например, звонком. Звонок будет запускать ту же поведенческую реакцию, что и свет. Такой рефлекс называют *рефлексом второго порядка*, а в случае оборонительных условных рефлексов можно выработать рефлекс третьего и даже четвертого порядка.

В том случае, когда окончание одной выработанной реакции является стимулом для запуска следующего рефлекса, формируется целая цепочка рефлексов, которые так и называют — цепные.

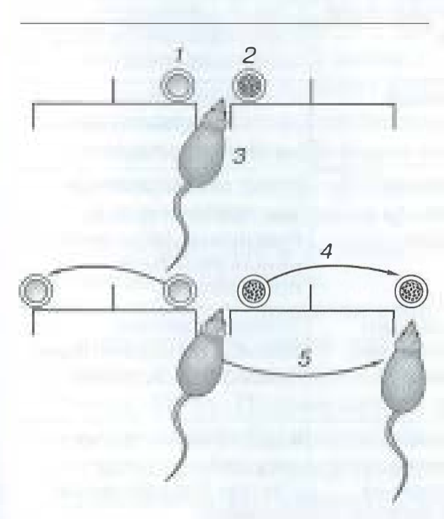


Рис. 14.9. Экстраполяционный рефлекс у крыс: *1 и 2 — кормушки; 3 — крыса; 4 — траектория движения кормушки с едой; 5 — траектория движения крысы*

Экстраполяционными называют те рефлексы, которые животное осуществляет с первого же раза в незнакомой для него обстановке. При реализации экстраполяционного рефлекса опыт, имеющийся у животного, переносится на относительно новую ситуацию, но при этом обстановка эксперимента должна по некоторым важным, ключевым параметрам напоминать животному об уже известной ситуации. Например, показав крысе в небольшое отверстие миску с едой и дав эту еду попробовать, миску сдвигают влево или вправо. Доесть пищу можно, только обежав ширму с соответствующей стороны (рис. 14.9). Многие животные успешно решают эту задачу, например, крысы, хищники, приматы, врановые птицы.

14.4. Торможение в ЦНС

Координированная, целесообразная деятельность мозга возможна только в случае тонко регулируемого баланса между двумя базовыми процессами в ЦНС — возбуждения и торможения.

Торможение — это активный (как и возбуждение) процесс, сопровождающийся выбросом из тормозных синаптических окончаний особых медиаторов — ГАМК, глицина, вызывающих гиперполяризацию в постсинаптической мембране. На уровне целого организма торможение выражается в ослаблении двигательных и вегетативных реакций.

В 1862 г. И. М. Сеченов открыл центральное торможение, которое он рассматривал как результат деятельности специальных тормозных систем мозга. Позднее И. П. Павлов выделил два типа торможения: безусловное и условное. К первому типу он отнес врожденные, присущие тому или иному виду реакции торможения. Формы условного торможения, как и условные рефлексы, индивидуальны и вырабатываются в течение жизни (табл. 14.2).

Таблица 14.2

Тип торможения	Вид торможения	Краткая характеристика	Биологическое значение
Безусловное	Внешнее	Отвлечение при действии новых стимулов	Смена доминанты, переключение на сбор новой информации
	Запредельное	Результат утомления	«Охранительное», защита нервной системы от повреждения
Условное	Угасательное	Ослабление реакции при неподкреплении условного стимула	Отказ от неэффективных поведенческих программ, забывание неиспользуемых программ
	Дифференцировочное	Прекращение реакции на сходный с условным, но неподкрепляемый стимул	Тонкое различие близких по параметрам сенсорных сигналов
	Условный тормоз	При предъявлении стимула, сигнализирующего, что вслед за условным раздражителем подкрепления не будет	«Запреты», остановка текущей деятельности при определенных условиях
	Запаздывательное	Во время паузы между условным сигналом и отставленным от него подкреплением	«Ожидание», «подкарауливание»

Безусловное торможение И. П. Павлов подразделил на внешнее и запредельное. При *внешнем торможении* выработанный условный рефлекс тормозится под действием неожиданных внешних сигналов (громкий звук, вспышка света и т. п.). У человека это явление называется *отвлечением*. Биологический смысл внешнего торможения заключается во временной приостановке текущего поведения под действием сильных внешних стимулов, которые могут быть жизненно важными для особи.

Внешнее торможение хорошо иллюстрирует один из важнейших принципов деятельности мозга — *принцип доминанты*. Этот принцип был предложен великим русским физиологом А. А. Ухтомским, который обратил внимание на то, что в отдельно взятый момент организм может осуществлять одну-единственную поведенческую программу из многих возможных. А это означает, что в каждый момент времени в ЦНС может быть выделен один главный, господствующий над другими очаг возбуждения, который через тормозные нейроны подавляет деятельность других аналогичных центров, базирующихся на иных безусловных рефлексах. Этот очаг А. А. Ухтомский назвал доминантным или доминантой. Информация, поступающая в этот момент в мозг, с большей вероятностью будет использована на поддержание деятельности доминанты. Например, при обостренном чувстве голода большинство сигналов, поступающих в мозг через анализаторы, будет использоваться мозгом как информация, которую возможно использовать для поисков пищи.

В каждый момент в ЦНС преобладает одна доминанта, и поэтому происходит постоянная конкуренция различных безусловных рефлексов, в которой побеждает наиболее важный, а значит, и наиболее возбужденный центр. Доминанты непрерывно сменяют друг друга. Так, поиск пищи голодной собакой немедленно прекратится и сменится оборонительной доминантой в том случае, если на нее нападет более крупное животное.

Запредельное торможение развивается под действием очень сильных или очень долго воздействующих раздражителей, вызывающих утомление нервных центров, работоспособность которых снижается. И. П. Павлов назвал этот вид торможения *охранительным* или *защитным*. Крайним вариантом запредельного торможения, возникающим у человека или животного, является оцепенение. Такое состояние может развиться под действием как физического раздражителя (близкий взрыв), так и психических потрясений (известие о каком-либо горестном событии).

Физиологические причины запредельного торможения различны: включение тормозных нейронных цепей, недостаток глюкозы и кислорода, истощение запасов медиаторов и т. п. Так как утомле-

ние тормозных систем может развиться быстрее, чем возбудительных, то в начале запредельного торможения может наблюдаться всплеск плохо контролируемого возбуждения: плач, истерика. Однако обычно вскоре развивается общее торможение деятельности мозга. Естественный путь борьбы с запредельным торможением — сон.

При *условном торможении* у животного или человека сначала вырабатывается условный рефлекс, а затем происходит его ослабление. Выделяют несколько видов условного торможения.

1. *Угасательное условное торможение* возникает в ситуации, когда при уже выработанной условной связи условный раздражитель перестает подкрепляться безусловным рефлексом. В этом случае условный рефлекс постепенно угасает. Более прочные условные рефлексы, например оборонительные, угасают медленнее, чем пищевые. Угасание — свойство, благодаря которому организм не тратит напрасно силы на сигнал, который утратил свое биологическое значение. Однако если на фоне угасания животному дать безусловное подкрепление, то условный рефлекс восстановится.

2. *Дифференцировочное условное торможение* вырабатывается в том случае, когда один из двух сходных сенсорных сигналов подкрепляется, а второй — нет. В эксперименте Павлова вначале был образован пищевой слюноотделительный условный рефлекс на звук метронома, настроенного на частоту 120 уд/мин. Если затем предъявить метроном с другой частотой, например 60 уд/мин, он также будет вызывать условную реакцию. В дальнейшем производилось чередование подкрепляемого метронома 120 уд/мин и метронома 60 уд/мин, чье включение не подкреплялось. После 20—30 таких «парных» стимуляций оказывается, что собака начинает отличать (дифференцировать) один метроном от другого; реакция на первый из них сохраняется, на второй — тормозится. Суть происходящего заключается в сенсорной перенастройке мозга. Центр, воспринимающий условный сигнал, начинает работать более тонко и избирательно различать информацию, поступающую при использовании одного и другого метрономов. Чем ближе сенсорные характеристики дифференцируемых сигналов, тем длительнее и тяжелее для нервной системы процедура выработки различения. При высоком уровне сходства сигналов дифференцировка вообще становится невозможной.

3. Третий тип условного торможения — *условный тормоз.* И. П. Павлов вырабатывал его следующим образом. К условному раздражителю (например, включение лампочки) присоединялся еще один исходно индифферентный сигнал (звонок), и это сочетание не подкреплялось; в то же время одиночный условный раздражитель продол-

жал подкрепляться. Иными словами, проводилось чередование предъявления подкрепляемой лампочки и неподкрепляемого комплекса «звонок плюс лампочка». Оказалось, что исходно собака реагирует условной реакцией на этот комплекс, но по мере проведения обучения реакция ослабевает и прекращается. Следовательно, звонок (он и был определен как «условный тормоз») становится особым сигналом, чье появление предотвращает реакцию на условный раздражитель. Интересно, что хорошо выработанный условный тормоз при первом же предъявлении перед каким-либо другим условным рефлексом блокирует ее. А это означает, что условный тормоз способен вызвать генерализованную блокаду всей сети рефлексов.

4. *Запаздывательное торможение* появляется в том случае, когда между условным сигналом и безусловным подкреплением проходит слишком большой интервал времени. Этот тип торможения особенно часто проявляется в ситуации ожидания, заставляющей мозг долго находиться в состоянии ожидания. Состояние заторможенности и даже сна характерно для людей, вынужденных длительное время ожидать какого-либо события.

Условное торможение предназначено для модификации уже имеющихся условных рефлексов и для гибкой адаптации поведения к условиям существования.

14.5. Потребности, мотивации и эмоции

Любая форма поведения животного или человека направлена на удовлетворение той или иной потребности. *Потребность* — это объективная необходимость в чем-либо. Потребности подразделяют на биологические, социальные и духовные. Для того чтобы потребность запустила соответствующую поведенческую программу, она должна быть воспринята мозгом, т. е. стать субъективной. Такая потребность, заставляющая человека предпринимать некие действия, направленные на ее удовлетворение, называется *мотивацией*. Часто возникают несколько мотиваций, и создается необходимость выбрать наиболее важную на данный момент. У наиболее простых животных этот выбор осуществляется за счет иерархии врожденных потребностей (пищевая, питьевая, половая, оборонительная), и при наличии опасности побеждает оборонительная мотивация, обеспечивающая активную или пассивную реакцию. Однако для животных с хорошо развитыми потребностями, и особенно человека, вариант, когда реализуется та форма поведения, которая запускается более сильным стимулом, не подходит. Ведь потребности человека слишком многообразны и сложны для такого однозначного пути выбора. Поэтому для разрешения кон-

фликта мотиваций и нахождения варианта поведенческой реакции используются эмоции.

Эмоции представляют собой реакции организма на внешние или внутренние раздражители, направленные на усиление или ослабление состояния, вызванного этими раздражителями. Эмоции отражают соответствие какой-либо актуальной потребности возможности ее удовлетворения. Оценка такого соответствия непроизвольно осуществляется человеком на основе как генетической информации, так и его индивидуального опыта. Если вероятность добиться достижения какой-либо желаемой потребности мала, возникают *отрицательные эмоции* (тревога, страх, разочарование). Если же какая-либо желаемая потребность успешно достигается, возникают *положительные эмоции* (наслаждение, радость, удовольствие).

В основе эмоций лежит активация систем специализированных мозговых структур, приводящая к изменению поведения с целью ослабить (отрицательная эмоция) или усилить (положительная эмоция) испытываемое организмом состояние. Положительная эмоция сигнализирует о приближении момента удовлетворения потребности, отрицательная — об удалении этого момента.

Биологические потребности практически совпадают с набором свойственных какому-либо виду безусловных рефлексов, и понятия «потребность» и «безусловный рефлекс» близки. Для любой потребности существует необходимый для ее удовлетворения набор врожденных реакций.

Центры потребностей и безусловных рефлексов в ЦНС совпадают. Наиболее важные из них локализованы в гипоталамусе и лимбической системе. В гипоталамусе сходятся пути интерорецептивной (сердечный ритм, содержание глюкозы в плазме крови, температура тела, уровень гормонов) и экстерорецептивной информации (зрительные, слуховые, обонятельные, тактильные, болевые сигналы). На основе этой информации ядра гипоталамуса управляют вегетативной сферой организма, обеспечивая гомеостаз. В гипоталамусе находятся центры, обеспечивающие пищевое безусловно-рефлекторное поведение, — центры насыщения и голода. При этом центры насыщения расположены вентромедиально, у самого третьего желудочка, а центры голода — латеральнее. При стимуляции центра голода животное немедленно начинает есть, даже если оно накормлено, а при стимуляции центра насыщения наблюдается отказ от пищи. По-видимому, центр насыщения тормозит нейроны центра голода до тех пор, пока в крови не снижается уровень глюкозы, что происходит через несколько часов после еды. Тогда происходит активация нейронов центра голода, что субъективно порождает желание насытиться, при этом развивается пищевая мотивация и запускаются поведенческие реакции поиска пищи. После

еды у человека или животного уровень глюкозы и инсулина в крови возрастает и активируются нейроны центра насыщения; это сопровождается ощущением сытости, угашением пищевой мотивации. Аналогично работают гипоталамические центры пищевой, половой, оборонительной мотивации.

При удовлетворении какой-либо потребности информация об этом приходит не только в специфический центр (например, при поедании пищи — в центр насыщения), но и в медиальную часть серого бугра гипоталамуса — центр положительного подкрепления. Если сигналы об удовлетворении потребности отсутствуют, то возбуждаются нейроны центра отрицательного подкрепления, лежащего в медиальной зоне заднего гипоталамуса.

Активность центра положительного подкрепления мы субъективно ощущаем как положительные эмоции, а активность центра отрицательного подкрепления — как отрицательные. В кору больших полушарий информация из этих центров идет по нейронам, медиаторами в которых являются биогенные амины: норадреналин, дофамин, серотонин.

Каким же образом происходит выбор доминирующей мотивации, которая является главной на данный момент и должна определить выбор поведенческой программы? Материальным субстратом этого важнейшего процесса являются структуры лимбической системы и древней коры, а ведущую роль в выборе доминанты играет миндалевидный комплекс (см. 2.3.8.3).

Миндалевидный комплекс, получая информацию от различных центров, фиксирующих потребности организма, направляет в кору больших полушарий сигнал лишь о наиболее важной, насущной из них, которая и формирует доминанту. Информация о доминирующей потребности, достигая коры больших полушарий, становится мотивацией. *Мотивация* — это состояние организма, при котором поведение животного или человека направлено на удовлетворение исходной потребности. Во время формирования мотивации активируются условные рефлексы, ассоциации, связанные с доминирующей потребностью, для чего происходит «извлечение» соответствующих блоков памяти и активируются те поведенческие программы, которые по предыдущему опыту могут удовлетворить эту доминирующую потребность и достичь положительного подкрепления. Главные центры выбора поведенческих программ локализованы в ассоциативной лобной коре, а реализация этих программ осуществляется при помощи моторных систем мозга.

Если полученный в результате выполнения поведенческой программы результат приводит к активации тех мозговых структур, которые возбуждались ранее при получении положительных, требуемых

организму достижений, то совокупность этих возбудившихся центров и будет основой памяти об ожидаемых результатах. Сравнение двух зон коры (активированной в результате получения информации о результатах только что выполненной поведенческой программы и той зоны, где хранится памятный след об ожидаемых на основании индивидуального опыта результатах) происходит в структурах поясной извилины. Совпадение означает, что достигнутый итог — успешен, и импульсы, достигающие при этом гипоталамического центра положительного подкрепления, вызывают прилив субъективных положительных эмоций.

Несовпадение свидетельствует о том, что предпринятая деятельность не приводит к получению положительного подкрепления, и текущую программу поведения надо либо полностью заменять, выбирая новую, либо корректировать выполняемую (обход препятствия, ускорение, замедление и т. д.). В этот же момент происходит возбуждение гипоталамического центра отрицательного подкрепления и возникают отрицательные эмоции.

14.6. Вторая сигнальная система

Деятельность ЦНС у человека и животных в принципе не различается. Но любой человек легко может оценить разницу в умственных способностях самой умной собаки и далеко не самого умного человека. По И. П. Павлову, человек обладает особыми свойствами высшей нервной деятельности — *второй сигнальной системой*. За много лет до И. П. Павлова И. М. Сеченов в книге «Рефлексы головного мозга» писал о том, что: «Человек думает с помощью образов, слов и различных ощущений, которые могут быть вне прямой связи с раздражителями, действующими в это время на его органы чувств», т. е. человек может получать информацию как непосредственно через органы чувств (анализаторы), так и в словесной форме от других людей, литературных источников, видео- и аудиозаписей, а также благодаря собственным процессам мышления, которые также осуществляются в словесной форме.

После детального изучения поведения животных и человека И. П. Павлов пришел к выводу о том, что у животных существует лишь одна *первая сигнальная система*, в которой разнообразные зрительные, слуховые, обонятельные, тактильные стимулы могут свидетельствовать о скором появлении безусловного подкрепления. Например, вид зайца демонстрирует волку возможность скорого удовлетворения пищевой мотивации. Ко второй сигнальной системе, которая дополнительно к первой имеется у людей, И. П. Павлов отнес все

речевые временные связи, формирующиеся в том случае, когда слова совпадают с действием реальных раздражителей или с другими словами.

Различаются три уровня высшей нервной деятельности человека.

1. Уровень безусловных рефлексов и инстинктов; анатомической основой такой деятельности являются спинной мозг и большинство отделов головного мозга.

2. Уровень условных рефлексов, вырабатываемых в ходе индивидуальной жизни на различные стимулы; такие рефлексы замыкаются на уровне коры больших полушарий.

3. Уровень словесной сигнализации, анатомическим субстратом которой являются ассоциативные зоны коры (лобная, теменная), а также ее высшие сенсорные и двигательные центры.

Первые два уровня свойственны и человеку, и животному. Третий уровень в развитом виде существует только у человека; у животных можно наблюдать лишь отдельные элементы и даже в случае человекообразных обезьян — относительно примитивные формы речевой деятельности.

Для человека *слово* — такой же реальный фактор, как и все остальные раздражители, влияющие на организм; слово обладает свойством заменять реальные безусловные и условные стимулы, выполняя функции как бы «сигнала сигналов» (отсюда термин «вторая сигнальная система»). Кроме того, слова являются символами реальных раздражителей, которые, в свою очередь, являются сигналами о приближении подкрепления.

Эта особенность слов сделала их знаками, символами огромного количества раздражителей первой сигнальной системы. У взрослого человека вторая сигнальная система охватывает все производные от речи: устную речь, письменную речь, жестовую речь глухонемых. Речь может осуществляться и с помощью тактильных раздражителей (у слепоглухонемых). К особому типу следует отнести внутреннюю речь (разговор с самим собой), сопутствующую процессу мышления. Выделяют также *импрессивную* (пассивную) и *экспрессивную* (активную) формы речи. Импрессивная устная речь — первая форма речи, с которой сталкивается новорожденный, когда в течение нескольких месяцев только слышит слова, постепенно запоминая те предметы и понятия, которые эти слова обозначают. Через много месяцев человек начинает произносить слова, затем мыслить словами и только через годы может читать и писать, т. е. он овладевает экспрессивной формой речи.

Речь выполняет две основные функции. Во-первых, это средство общения, а во-вторых, средство абстрагирования от действительно-

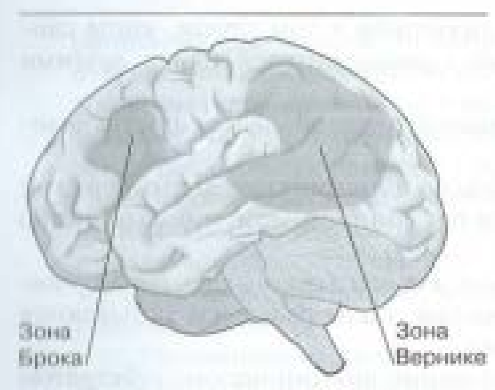


Рис. 14.10. Речевые области коры мозга

сти, что позволяет формулировать закономерности окружающего мира, используя слова в качестве обобщающих понятий. Общение при помощи звуков характерно для многих видов животных, а вот владение словом как средством абстрагирования от действительности является главным отличием человека от животного.

Материальный субстрат каждой формы речи — определенные вторичные и ассоциативные зоны коры больших полушарий головного мозга (рис. 14.10). Центр импрессивной устной речи расположен в височной доле около вторичной слуховой зоны и называется центром Вернике или сенсорным центром устной речи. Центр экспрессивной устной речи, т. е. воспроизведения устной речи, расположен в лобной доле и называется центром Брока. Центр импрессивной письменной речи, т. е. центр распознавания написанных слов или центр письменной речи, расположен в затылочной доле рядом с первичной зрительной корой. Наконец, центр экспрессивной письменной речи, т. е. центр письма или моторный центр письменной речи, расположен в лобной доле.

Речевые центры тесно связаны между собой, образуя сложную единую систему, главное положение в которой принадлежит центру Вернике. Последовательность включения элементов этой системы при различных формах речи такова.

- *Чтение про себя*: сенсорный центр письменной речи (центр чтения) — центр Вернике.
- *Чтение вслух*: сенсорный центр письменной речи — центр Вернике — центр Брока.
- *Называние увиденного предмета*: центр зрительного распознавания объектов — центр Вернике — центр Брока.
- *Повторение услышанного слова*: центр распознавания слов — центр Вернике — центр Брока.

Центры речи у правшей и многих левшей, т. е. у подавляющего большинства людей, развиты в левом полушарии мозга. При нарушении работы речевых центров развиваются те или иные поражения речи, которые называются *афазиями*.

Например, при инсульте в области центра Вернике наблюдается сенсорная афазия, или афазия Вернике, при которой человек не может

понимать обращенную к нему речь. Собственная речь при этом делается непонятной из-за искажения слов.

При поражении центра Брока возникает моторная афазия, или афазия Брока, при которой больной вполне понимает устную и письменную речь, а вот собственная устная речь замедленна и малопонятна, так как в центре Брока хранится память на те движения, которые нужны для произнесения того или иного слова.

Области Вернике и Брока связаны между собой аркуатными волокнами, и поражение этих путей приводит к проводниковой, или акустико-мнестической, афазии, при которой больные понимают речь и могут говорить, но речь делается непонятной, беглой.

Поскольку связь между словами и теми явлениями и предметами, которые эти слова обозначают, хранится в центре Вернике, отсюда следует, что именно этот центр сохраняет смысл слов, обеспечивая понятийное мышление.



Заключение

Примерами фундаментальных исследований и разработки новых методов в любой области биомедицинских наук могут служить труды, награжденные Нобелевскими премиями по физиологии и медицине. Список ученых за 100 лет (1904—2004), получивших эти высокие премии за достижения в области биологии нервной системы, открывается русским именем.

1904. *Иван Петрович Павлов.*
Открытие условных рефлексов. Определение роли речи в качестве второй сигнальной системы.

1906. *Камилло Гольджи, Сантьяго Рамон-и-Кахаль* (Camillo Golgi, Santiago Ramón y Cajal).
Гольджи классифицировал типы нейронов и сделал ряд открытий, касающихся строения отдельных типов нейронов и нервной системы в целом. Рамон-и-Кахаль дал описание цитоархитектоники различных областей головного мозга, которое до сих пор служит основой при определении специализированных функций областей мозга.

1932. *Чарлз Шеррингтон, Эдгар Эдриан* (Sir Charles Sherrington, Edgar Adrian).
Шеррингтону принадлежат открытия относительно некоторых важных функций нейронов. Он сформулировал основные принципы нейрофизиологии в книге «Интегративная деятельность нервной системы», которая представляет интерес до сих пор. Работы Эдриана, касающиеся адаптации и кодирования нервной импульсации, обеспечили возможность объективного изучения ощущений, а исследования электрических сигналов мозга внесли важный вклад в развитие метода энцефалографии.

1936. *Генри Дейл, Отто Лёви* (Sir Henry Dale, Otto Loewi).
Дейл исследовал химический механизм межклеточной передачи нервных им-

пульсов (принцип Дейла); открыл гормон гипофиза окситоцин. Лёви установил химическую природу синаптической передачи возбуждения и роль ацетилхолина в качестве нейромедиатора.

1944. *Герберт С. Гассер, Джозеф Эрлангер* (Herbert S. Gasser, Joseph Erlanger).

Были открыты функциональные особенности нервных волокон различного типа. Получены доказательства гипотезы о том, что толстые волокна проводят импульсы быстрее, чем тонкие. Описаны различия в передаче осязательных и болевых ощущений.

1949. *Вальтер Р. Хесс, Эгаш Мониш* (Walter Hess, Egas Moniz).

Хесс показал, что функциональная организация промежуточного мозга обеспечивает координацию активности внутренних органов. Сделал вывод, что гипоталамус контролирует эмоциональные реакции и раздражение определенных его участков, вызывает гнев, страх, сексуальное возбуждание, сон. Мониш разработал операцию лоботомии по отделению префронтальных долей от остальной части мозга и открыл терапевтическое воздействие лоботомии при некоторых психических заболеваниях. Впоследствии клинические описания результатов такой операции позволили сделать выводы о функциональной роли определенных областей коры больших полушарий.

1963. *Алан Ходжкин, Эндрю Хаксли, Джон Экклс* (Alan Hodgkin, Andrew Huxley, Sir John Eccles).

Открытия этих трех ученых касаются ионных механизмов возбуждения и торможения в периферических и центральных участках нейронов. Ходжкин и Хаксли разработали математическую модель потенциала действия в аксоне кальмара, позволившую объяснить роль ионных каналов. Экклс открыл роль торможения в координации движений, которую обеспечивает мозжечок.

1967. *Рагнар Гранит, Халдан К. Хартлайн, Джордж Уолд* (R. Granit, H. K. Hartline, G. Wald).

Их открытия касаются первичных физиологических и химических зрительных процессов в сетчатке глаза. Гранит и Хартлайн заложили основы целого научного направления, связанного с переработкой зрительной информации. Уолд объяснил роль света при восприятии зрительных сигналов, которая заключается в изменении конформации молекулы витамина А.

1970. *Бернард Катц, Ульф фон Эйлер, Джулиус Аксельрод* (Sir Bernard Katz, Ulf von Euler, Julius Axelrod).

Были даны объяснения пресинаптических механизов химической передачи сигналов. Катцу принадлежат фундаментальные иссле-

дования нервно-мышечного синапса, результаты которых позволили сформулировать квантовую гипотезу высвобождения нейромедиаторов. Работы Эйлера и Аксельрода важны для понимания этиологии и лечения болезни Паркинсона.

1973. *Конрад Лоренц, Николас Тинберген, Карл фон Фриш* (Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen, Karl von Frisch).

Их открытия объясняют установление индивидуальной и групповой модели поведения животных. Концепция инстинкта, разработанная Лоренцом, составила основу современной этологии. Фриш объяснил, каким образом пчелы сообщают друг другу информацию посредством отдельных «па» своих «танцев».

1977. *Роже Гиймен, Эндрю Шалли, Розалин Ялоу* (Roger Guillemin, Andrew V. Schally, Rosalyn Yalow).

Открытия, связанные с секрецией пептидных гормонов мозга, положили начало нейроэндокринологии в качестве отдельной научной дисциплины. Шалли установил химическую структуру гормона, ингибирующего высвобождение гормона роста, и назвал его соматостатином. Ялоу разработала радиоиммунологические методы определения в организме малых концентраций пептидных гормонов и других веществ.

1981. *Дэвид Хьюбел, Торстен Визел, Роджер Сперри* (David Hubel, Torsten Wiesel, Rodger Sperry).

Открытия Хьюбела и Визела относятся к принципам переработки информации в зрительном анализаторе. Показано, что различные компоненты изображения на сетчатке считываются и интерпретируются клетками коры мозга в строгой последовательности от одной клетки к другой, причем каждый нейрон отвечает за определенную деталь в целой картине. Сперри принадлежат открытия функциональной специализации коры больших полушарий мозга: правое и левое полушария выполняют различные познавательные функции. Эти данные существенно изменили подходы к изучению когнитивных процессов и нашли важное применение в диагностике и лечении болезней нервной системы.

1986. *Стенли Коэн, Рита Леви-Монтальчини* (Stanley Cohen, Rita Levi-Montalcini).

Открытия имеют фундаментальное значение для понимания механизмов регуляции роста клеток и органов. Показано, что нарушения в регуляции факторов роста могут привести к развитию опухолей. Коэн обнаружил фактор роста эпидермиса, стимулирующий рост многих типов клеток и другие биологические процессы. Леви-Монтальчини

выявила фактор роста нервной ткани, который способствует восстановлению поврежденных нервов.

1991. *Эрвин Нэер, Берт Сакман* (Erwin Neher, Bert Sakmann).

Разработан метод регистрации активности индивидуальных ионных каналов, который позволил объяснить принципы функциональной организации некоторых типов каналов.

2000. *Арвид Карлссон, Пол Грингард, Эрик Кэндел* (Arvid Carlsson, Paul Greengard, Eric Kandel).

Открытия касаются механизмов синаптической передачи. Кэндел (психиатр по образованию и первоначальному опыту работы) установил в исследованиях на нервной системе моллюска аплизии («морского зайца»), что хранение информации в памяти основано на модификациях межнейронных синаптических связей. Создал при Колумбийском университете Нейробиологический центр, позднее преобразованный в Кафедру нейронаук. Автор таких фундаментальных трудов, как «Клеточные основы поведения», «Принципы нейронауки». Карлссон (один из патриархов нейропсихофармакологии) выдвинул гипотезу о том, что дофамин является в мозге нейромедиатором, функции которого связаны с экстрапирамидной регуляцией движений. Кроме того, Карлссон предположил, что болезнь Паркинсона обусловлена снижением содержания дофамина в базальных ганглиях. Грингард (биохимик и фармаколог, руководитель Лаборатории молекулярной и клеточной нейробиологии Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке) раскрыл механизмы медленной синаптической передачи (прежде всего дофаминергической), в которой задействованы метаботропные рецепторы.

2004. *Линда Бак, Ричард Эксел* (Linda Buck, Richard Axel).

Осуществили исследования обонятельных рецепторов и органов обоняния. Метод, разработанный Бак, позволил показать, что обонятельная система использует комбинаторную схему кодирования запахов. Эксел открыл семейство генов, кодирующих протеины, которые улавливают запахи.

Некоторые исследования, награжденные Нобелевскими премиями по физиологии и медицине, способствовали прогрессу нейробиологии, хотя и не относились к ней прямым образом. Это разработки новых методов или генерирование плодотворных идей, оказавшихся полезными при изучении нервной системы.

1972. *Джеральд Эдельман, Родни Портер* (Gerald Edelman, Rodney R. Porter).

Эдельман награжден за исследования химической структуры антител. Он открыл молекулы клеточной адгезии, играющие ключевую

роль в морфогенезе. Глубокие размышления относительно механизмов отбора иммунных клеток, продуцирующих нужные антитела (иммуноглобулины), позднее привели Эдельмана к разработке теории отбора нейронных групп, или теории неодарвинизма (см. гл. 11).

1979. *Аллан Кормак, Годфри Хаунсфилд* (Allan M. Cormack, Godfrey N. Hounsfield).

Разработка и совершенствование компьютерной томографии, которая дает возможность отличать больные ткани от здоровых даже при очень небольшом различии в уровне поглощения рентгеновских лучей. Работа Хаунсфилда по дальнейшему развитию технологии компьютерной аксиальной томографии позволила усовершенствовать также и диагностические методы, не использующие рентгеновские лучи (например, ядерный магнитный резонанс).

1998. *Роберт Фёрчготт, Луис Игнарро, Ферид Мурад* (Robert Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad).

Открытие роли монооксида азота в качестве сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы положило начало дальнейшим исследованиям многих ученых. В результате была выявлена роль монооксида азота во многих биологических процессах, в том числе его функция в качестве ретроградного модулятора синаптической передачи.

С 2005 по 2011 г. нейробиологи отсутствовали среди лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине. Между тем в нейробиологии остается множество проблем, как фундаментальных, так и прикладных, которые ждут своего решения. Назовем лишь некоторые из них: реализация генетических инструкций при развитии мозга; механизмы нейродегенерации, нейропротекции, восстановительных процессов в мозге; внутриклеточные и межклеточные коммуникации; перекрестно-модальные взаимодействия сенсорных систем; изучение поведения на разнообразных модельных организмах; основы научения и памяти; природа восприятия; природа эмоций; природа интеллекта; природа сознания и др. К важным прикладным направлениям относятся: экспериментальная нейропсихофармакология (участие в разработке анксиолитиков, антидепрессантов, антипсихотических средств); психобиология мотивации, молекулярные и нейрохимические субстраты социального поведения; выяснение этиологии и поиск методов лечения неврологических и психических заболеваний (эпилепсия, болезнь Альцгеймера и другие типы деменции, паркинсонизм и т. д.); выяснение механизмов наркотической зависимости; изучение динамики когнитивных функций в процессе старения; нейробиологические субстраты социальных и аффилиативных видов поведения, страхов, тревоги, стресса, депрессии и др.

В исследованиях нервной системы все более важное значение приобретают методические подходы молекулярной биологии и молекулярной генетики, сложные электрофизиологические методики регистрации активности индивидуальных нейронов, а также их групп. Расширяется использование многообещающих прижизненных неинвазивных визуализационных методов, таких как оптическое картирование сигналов нейральных образований, ядерный магнитный резонанс, позитронная эмиссионная томография; анализ соотношений между активным состоянием структур мозга и магнитными полями. Для обработки изображений и анализа данных, а также при создании теоретических моделей интенсивно применяются вычислительные методы.

Итак, будем ожидать, что в нейробиологии и других нейронауках появятся впечатляющие открытия. Для этого нужно сочетание трех факторов: яркие идеи (вплоть до интеллектуальных «озарений»), новые технологии, кропотливый коллективный труд с непременным участием специалистов в различных областях науки и техники.

Список рекомендуемой литературы

1. *Алипов Н. Н.* Основы медицинской физиологии. — М.: Практика, 2008.
2. *Андрианов Ю. Н., Альтман Я. А., Батуев А. С. и др.* Физиология сенсорных систем / ред. Я. А. Альтман. — СПб.: Паритет, 2003.
3. *Ашмарин И. П., Стукалов П. В., Ещенко Н. Д. и др.* Биохимия мозга / ред. И. П. Ашмарин, П. В. Стукалов, Н. Д. Ещенко. — СПб.: Изд-во С.-Петербургского университета, 1999.
4. *Батуев А. С.* Высшая нервная деятельность. — СПб.: Лань, 2002.
5. *Блюм Ф., Лейзерсон А., Хофстедтер Л.* Мозг, разум и поведение. — М.: Мир, 1988.
6. *Богданов А. В.* Физиология центральной нервной системы и основы простых форм адаптивного поведения. — М.: Московский психолого-социальный институт, 2005.
7. *Дубынин В. А., Каменский А. А., Сапин М. Р. и др.* Регуляторные системы организма человека. — М.: Дрофа, 2003.
8. *Зорина З. А., Полетаева И. И.* Элементарное мышление животных. — М.: Изд-во МГУ, 2001.
9. *Камкин А. Г., Каменский А. А.* Фундаментальная и клиническая физиология. — М.: Изд. центр «Академия», 2004.
10. *Ковальзон В. М.* Основы сомнологии. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.
11. *Корочкин Л. И., Михайлов А. Т.* Введение в нейрогенетику. — М.: Наука, 2000.
12. *Кэндел Э.* Клеточные основы поведения. — М.: Мир, 1980.
13. *Куффлер С., Николлс Дж.* От нейрона к мозгу. — М.: Мир, 1979.
14. *Лорак Л. А.* Секреты неврологии. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.
15. *Николлс Дж. Г., Мартин А. Р., Валлас Б. Дж. и др.* От нейрона к мозгу. — М.: Изд-во ЛКИ, 2008.
16. *Пальцев М. А., Кветной И. М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2008.
17. *Роуз С.* Устройство памяти. От молекул к сознанию. — М.: Мир, 1995.
18. *Смит К.* Биология сенсорных систем. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005.
19. *Циммерман М., Ениг В., Вутке В. и др.* Физиология человека. В 3 т. / ред. Р. Шмидт, Г. Тевс. — М.: Мир, 1996.

20. *Шеперд Г.* Нейробиология. В 2 т. — М.: Мир, 1987.

21. *Шульговский В. В.* Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии. — М.: Изд. центр «Академия», 2008.

22. *Шульговский В. В.* Основы нейрофизиологии. — М.: Аспект пресс, 2008.

23. *Bear M. F., Connors B. W., Paradiso M. A.* Neuroscience: Exploring the Brain (3rd edn.). — Philadelphia: Lippincott Williams. — Wilkins, 2006.

24. *Brady S., Siegel G., Albers R. W.* Basic Neurochemistry (7th edn.). — Academic Press, 2005.

25. *Byrne J. H., Roberts J. L.* From Molecules to Networks (2nd edn.). — Academic Press, 2004.

26. *Fields R. D.* The Other Brain: From Dementia to Schizophrenia, How New Discoveries about the Brain are Revolutionizing Medicine and Science. — New York: Simon a. — Schuster, 2009.

27. *Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M.* Principles of Neural Science (4th edn.). — McGraw-Hill Companies, Inc., Elsevier, 2000.

28. *Kolb B., Whishaw I. Q.* An Introduction to Brain and Behavior (3rd edn.). — New York: Worth Publ., 2011.

29. *Matthews G. G.* Neurobiology: Molecules, Cells and Systems (2nd edn.). — Wiley-Blackwell, 2000.

30. *Price D. J., Jarman A. P., Mason J. O. et al.* Building Brains: An Introduction to Neural Development. — Wiley-Blackwell, 2011.

31. *Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D. et al.* Neuroscience (4th edn.). — Sunderland, MA: Sinauer Assoc., 2008.

32. *Sanes D. H., Reh T. A., Harris W. A.* Development of the Nervous System (2nd edn.). — Academic Press, 2005.

33. *Shepherd G. M.* The Synaptic Organization of the Brain (5th edn.). — Oxford, 2004.

34. *Squire L. R., Berg D., Bloom F. E. et al.* Fundamental Neuroscience (3rd edn.). — Academic Press, 2008.

35. *Watson N. V., Breedlove S. M.* The Mind's Machine: Foundations of Brain and Behavior. — Sunderland, MA: Sinauer Assoc., 2012.

Предметный указатель

Д

З

И

К

Л

М

Н

О

Т



У



Ф

Оглавление

Глава 8

Учебное издание

Каменская Марина Александровна
Каменский Андрей Александрович

ОСНОВЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ

Учебник для вузов

Зав. редакцией *И. Б. Морзунова*
Ответственный редактор *Г. М. Пальдяева*
Художественный редактор *М. Г. Мицкевич*
Художественное оформление *А. А. Шувалова*
Технический редактор *С. А. Толмачева*
Компьютерная верстка *Т. В. Рыбина*
Корректор *И. В. Андрианова*


Сертификат соответствия
№ РОСС RU. АЕ51. Н 16508.

16+

Подписано к печати 17.02.14. Формат 70 × 90 $^1/_{16}$.
Бумага офсетная. Гарнитура «Школьная». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 32,7. Тираж 500 экз. Заказ А-744.

ООО «ДРОФА». 127018, Москва, Сущевский вал, 49.

Предложения и замечания по содержанию и оформлению книги просим направлять в редакцию общего образования издательства «Дрофа»: 127018, Москва, а/я 79. Тел.: (495) 795-05-41. E-mail: chief@drofa.ru

По вопросам приобретения продукции издательства «Дрофа» обращаться по адресу: 127018, Москва, Сущевский вал, 49.
Тел.: (495) 795-05-50, 795-05-51. Факс: (495) 795-05-52.

Сайт ООО «ДРОФА»: www.drofa.ru

Электроная почта: sales@drofa.ru

Тел.: 8-800-200-05-50 (звонок по России бесплатный)

Отпечатано в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА»
«ПИК «Идел-Пресс». 420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2.



ISBN 978-5-358-12071-6



